FACULTÉ MIXTE
DE
MEDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

N° 16

Etude Neurophysiologique de l'Ether Méthylique du 2-2 Dichloro 1-1 Difluoroéthyle Méthoxyflurane ou Penthrane

THESE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Marseille

le 3 février 1967

PAR

Nicole LE POULEUF

Née le 6 août 1942 à Nîmes

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

Examinateurs de la Thèse	M. le Professeur MORIN	*Président*
	MM. les Professeurs SALMON	*Assesseurs*
	BIMAR	
	FRANÇOIS	
	M. le Docteur R. NAQUET	

Imprimerie M. LECONTE
98, Cours Lieutaud, 98
MARSEILLE
— 1967 —

Etude Neurophysiologique de l'Ether Méthylique du 2-2 Dichloro 1-1 Difluoroéthyle Méthoxyflurane ou Penthrane

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545823_0067

FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

N°

Etude Neurophysiologique de l'Ether Méthylique du 2-2 Dichloro 1-1 Difluoroéthyle Méthoxyflurane ou Penthrane

THESE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Marseille

le 3 février 1967

PAR

par **Nicole LE POULEUF**

Née le 6 août 1942 à Nîmes

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

Examinateurs de la Thèse	M. le Professeur MORIN	*Président*
	MM. les Professeurs SALMON BIMAR FRANÇOIS	*Assesseurs*
	M. le Docteur R. NAQUET	

Imprimerie M. LECONTE
98, Cours Lieutaud, 98
MARSEILLE
— 1967 —

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Doyen : G. MORIN. *Assesseur :* J. LAMY.

Attaché principal, Chef des Services administratifs : P. MOUCHET.

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs honoraires

MM. MONGES, ROCHE, CHAUVIN, MATTEI, DE VERNEJOUL, GIRAUD, MERCIER, MARRONEAUD.

Professeurs titulaires de chaire

Anatomie	MM. GRISOLI
Anatomie appliquée et Chirurgie expérimentale	HENRY
Anatomie pathologique	GASTAUT
Bactériologie et Pathologie générale	BRAHIC
Biochimie médicale	LISSITZKY
Botanique et Cryptogamie	PELLISSIER
Cardiologie clinique et expérimentale	JOUVE
Chimie	DUMAZERT
Chimie analytique et Hydrologie	PASTOR
Chimie biologique	DERRIEN
Chimie minérale	MOURGUE
Clinique chirurgicale	CARCASSONNE
Clinique chirurgicale	LAMY
Clinique chirurgicale	LENA
Clinique chirurgicale infantile et Orthopédie	SALMON
Clinique de Chirurgie thoracique	DOR
Clinique dermatologique	HADIDA
Clinique d'Endocrinologie	VAGUE
Clinique exotique	BLANC
Clinique médicale	N...
Clinique médicale	AUDIER
Clinique médicale thérapeutique	OLMER
Clinique des Maladies infectieuses	RAYBAUD
Clinique des Maladies des Voies digestives et de la Nutrition	MONGES H.
Clinique médicale infantile	BERNARD R.
Clinique de Neurologie	BOUDOURESQUES
Clinique neuro-chirurgicale	PAILLAS
Clinique obstétricale et Gynécologie	CHOSSON
Clinique ophtalmologique	JAYLE
Clinique oto-rhino-laryngologique	APPAIX
Clinique pneumo-phtisiologique	CHARPIN
Clinique psychiatrique	SUTTER
Clinique rhumatologique	RECORDIER
Clinique de Stomatologie	N...
Clinique urologique	DUCASSOU
Electroradiologie	LEGRÉ
Histologie et Embryologie	PICARD
Histologie et Embryologie	STAHL
Hygiène et Médecine sociale	SAUTET
Matière médicale	N...
Médecine expérimentale	DONNET

UNIV. LEIDEN BIB.

Médecine légale et Médecine du Travail	MOSINGER
Parasitologie	RANQUE
Pathologie chirurgicale	GRANJON
Pathologie interne	MOUREN
Pharmacie chimique et Toxicologie	N...
Pharmacologie pharmaceutique	N...
Pharmacie galénique	BERNARD P.
Physiologie	MORIN
Physiopathologie des Voies respiratoires	LAVAL
Physique	DUBOULOZ
Physique médicale	ROUX
Thérapeutique	PIERI
Zoologie et Microbiologie	GREBUS

Professeurs titulaires à titre personnel

Chirurgie	MM. BOURGEON R.
Ophtalmologie	FARNARIER
Chirurgie thoracique et Chirurgie du Cœur	HOUEL
Chirurgie générale	IMBERT
Obstétrique - Gynécologie	JAHIER
Anatomie pathologique	LAFFARGUE
Pharmacodynamie et Biologie humaine	MERCIER J.
Pédiatrie	ORSINI
Anatomie pathologique	PAYAN
Chirurgie	SERAFINO
Microbiologie	TAMALET
Oto-Rhino-Laryngologie	TISSIE
Toxicologie	VIALA

Professeurs sans chaire

MM. DEPIEDS, DESANTI, CRISTAU, GEVAUDAN, CORRIOL.

Maîtres de conférences agrégés

MM. ARDISSON
ARNOUX A.
BARET
BATTESTI
BERNARD P.-M.
BIMAR
BOUYALA
BUISSON
BUREAU
CARCASSONNE M.
CLAUSTRE
CHEVROT
CODACCIONI
COMBALBERT
COURBIER
CREVAT
DALMAS
DELMONT
DOR
DUMON
FRANÇOIS
FOURNIER
GARCIN
GASCARD
GAUTHIER
GAYTE-SORBIER
GIRAUD F.
GHIGLIONE
GRIMAUD

MM. GUERINEL
HUGUET
IMBERT Paul
ISEMEIN
Mme JOUVE
MM. JULLIEN
KAPHAN
LANZA Maurice
LOUCHET
MONGIN
MONTIES
MURATORE
NICOLI
PLASSE
RAYBAUD C.
REYNAUD
RICHAUD
RICHELME
ROLLAND
SALAMON
SARACCO
SEITE
SERMENT
SOULAYROL
TARANGER
TATOSSIAN
TOGA
VITRY
ZWIRN

Agrégés en exercice

MM. BERARD
BREMOND
BRICOT
CARCASSONNE Y.
CASANOVA
COIGNET
COMITI
GARES
GERARD
JEAN
LACHARD
MICHOTEY
MONGES André
REBOUD
RUF
SARLES
SIMONIN
TEMIME
TRIFAUD

Agrégés libres

MM. BERTHIER
BOURRET
FIGARELLA
OLLIVIER
OURGAUD
GAMBARELLI
DEVIN
CHAUVIN
PAOLI
SERMENT

A MES PARENTS,

Leur courage, leur bonté, leur dévouement sont inestimables.

Ils savent déjà combien est grande ma reconnaissance pour tous leurs sacrifices.

Qu'ils trouvent ici le témoignage de mon affection.

A MON FRERE,

Mon ami de toujours.

A MA SŒUR,

Avec toute mon affection.

A TOUS LES MIENS.

A TOUS MES AMIS.

A notre Président de Thèse, Monsieur le Doyen MORIN

Professeur de Physiologie

Vous avez rempli d'admiration l'étudiante qui assistait à vos cours.

Vous avez accueilli ce travail avec intérêt et bienveillance.

De plus vous nous faites le grand honneur d'accepter de présider le jury de cette thèse.

Veuillez recevoir nos plus respectueux remerciements.

A Monsieur le Professeur SALMON

Professeur de Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédique

Nos choix d'externe dans votre service furent pour nous une source perpétuelle d'enseignements.

Nous avons été touchée par votre bonté et votre humanité, tant vis-à-vis de vos malades que de vos collaborateurs.

Vous nous avez fait l'honneur de siéger dans notre jury de thèse.

Soyez assuré de notre profond respect et de notre vive reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Agrégé BIMAR

Vous nous avez apporté vos conseils lors du choix de notre spécialité.

Nos premières anesthésies furent données avec votre bienveillante assistance.

Par la suite, vous avez continué à veiller sur nous, stimulant nos efforts, et nous communiquant un peu de votre ardeur et de votre enthousiasme.

Vous nous avez inspiré cette thèse, et avec toute votre compétence et votre savoir vous nous avez aidé dans son élaboration.

Recevez ici le témoignage de notre admiration, et soyez assuré de notre profond attachement.

A Monsieur le Professeur Agrégé FRANÇOIS

Vous nous avez fait l'honneur de siéger dans notre jury de thèse.

Soyez assuré de notre reconnaissance.

A Monsieur le Docteur NAQUET

Maître de Recherche au C.N.R.S.

Ce travail a été fait dans votre laboratoire de neurophysiologie appliquée (C.N.R.S.).

Vous nous avez appris ce qu'était la recherche scientifique.

Avec une patience et une compréhension peu communes, vous nous avez aidée dans nos expériences.

Vous nous avez prodigué vos conseils pour l'élaboration de cette thèse qui vous doit beaucoup.

De plus vous nous avez fait l'honneur de sièger dans notre jury.

Soyez assuré de notre admiration et de notre profond respect.

A Madame le Docteur ZANDOTTI-PARSEMAIN

Assistante d'Anesthésiologie des Hôpitaux

Nous avons profité de votre expérience et vos conseils nous furent précieux.

Nous vous en sommes reconnaissante.

A Monsieur le Docteur RENN

Votre collaboration nous a été particulièrement précieuse.

Votre efficacité, vos connaissances, l'ardeur que vous montrez dans votre travail, nous ont profondément marquée.

Veuillez trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance et l'assurance de notre amitié.

A Monsieur le Docteur GERONIMI

Votre simplicité, votre gentillesse, votre compétence, nous ont profondément touchée.

Nous espérons pouvoir collaborer encore longtemps avec vous.

Soyez assuré de notre gratitude et de notre amitié.

AU PERSONNEL DU LABORATOIRE
DE NEUROPHYSIOLOGIE APPLIQUEE (C. N. R. S.), MARSEILLE

et surtout à Messieurs GUILLON et PONS

A qui nous devons beaucoup pour l'élaboration de cette thèse.

AU LABORATOIRE ABBOTT

Qui nous a fourni le Penthrane nécessaire à nos expériences, et à qui nous devons l'impression de cette thèse.

INTRODUCTION

L'anesthésie-réanimation est bien définie dans les textes officiels, comme une discipline mixte, clinique et biologique.

La nouveauté, les besoins et l'établissement facile d'une activité clinique ont souvent tendance à négliger le côté biologique de la discipline. D'ailleurs, il est souvent très difficile, dans le cadre hospitalier, d'acquérir et de développer une formation strictement expérimentale, puisque aussi bien, le terme d'expérimentation clinique, trop souvent utilisé à tort, ne recouvre que des évaluations forcément resreintes. En effet, surtout lorsqu'il s'agit de drogues actives, il est très délicat, sinon impossible, de les utiliser systématiquement en lieu et place d'autres produits dont on connaît parfaitement le mode d'action. De plus, on reste toujours dans le domaine clinique, limités quant à l'évaluation d'une activité pharmacologique quelconque, à l'interprétation de phénomènes aisément perceptibles, mais restant la résultante d'un ensemble de modifications précises au niveau de différents systèmes, ces phénomènes constituant donc un critère très grossier.

La formation et la recherche biologique, compléments indispensables de la spécialité, sont donc à créer et à organiser. Toutefois, grâce à l'accueil toujours chaleureux et efficace du docteur NAQUET, nous avons pu, dans le cadre de son laboratoire de Neurophysiologie Appliquée du C.N.R.S., acquérir certaines techniques de recherches fondamentales, et les appliquer à l'étude d'un anesthésique volatil relativement récent : le Méthoxyflurane, éther méthylique du 2-2 dichloro 1-1 difluoroéthyle, ou Penthrane.

L'exploration de l'activité pharmacodynamique d'un anesthésique général au niveau des différentes structures encéphaliques n'est certainement pas nouvelle. Il nous semble cependant que grâce à l'importante batterie de données expérimentales qu'autorisent l'installation et l'activité d'une telle unité de recherche, on peut presque parler d'étude neuropharmacologique. Cette neuropharmacologie qui devrait au même titre que la physiologie, et en particulier la neurophysiologie, être l'une des sciences de base de notre discipline, souffre actuellement d'un déficit d'organisation et d'ensei-

gnement. C'est certainement grâce à une collaboration semblable à celle dont nous avons pu bénéficier que se réalisera peu à peu la liaison nécessaire entre l'anesthésie clinique et ses différentes bases fondamentales.

De nombreux travaux ont été consacrés à l'étude de l'activité des agents anesthésiques. Cependant, comme le rappelle Renn dans sa thèse, Brazier a montré qu'il était nécessaire de rechercher le mécanisme de l'anesthésie dans l'étude de ses effets, non seulement au niveau du néocortex, mais aussi sur les trois grands systèmes nécessaires au maintien de l'état de conscience : les systèmes sensoriels, les systèmes afférents non spécifiques et le système limbique. A la suite de Plas et Naquet (1959), et de Renn (1965), nous avons utilisé, pour l'évaluation neurophysiologique du Méthoxyflurane un ensemble de tests qui semble nous renseigner sur les modifications provoquées au niveau des différents systèmes.

Jusqu'à maintenant aucune évaluation d'ensemble de l'activité de cet agent anesthésique n'a été réalisée malgré les travaux déjà nombreux (pour les activités spontanées chez l'homme : Gain et Paletz, 1957 ; Artusio et coll., 1960 ; Andersen et Andersen, 1961 ; Thomas et coll., 1961 ; Artusio, 1962 ; Campbell et coll., 1962 ; Lewis et Smith, 1965 ; pour les potentiels évoqués chez l'homme : Domino et coll., 1963. Chez le chien : Brassard et coll., 1963).

Nous nous proposons d'ailleurs d'établir une comparaison entre les résultats de ces auteurs et les nôtres, quand ils s'adresseront à l'exploration d'un même système et au moment de l'interprétation des résultats.

Au cours de ce travail, les animaux utilisés, éveillés et maintenus immobiles par l'injection de curare (flaxedil) ont été soumis à l'inhalation de Penthrane.

Les trois grands systèmes cérébraux précédemment cités, ont été explorés en étudiant les modifications apportées par l'inhalation de Méthoxyflurane, aux enregistrements des activités suivantes :

a) De l'activité électrographique spontanée au niveau des aires corticales, de la formation réticulée mésencéphalique et de l'hippocampe dorsal.

b) Des potentiels évoqués recueillis au niveau :

- du cortex, du chiasma optique et de la rétine lors de stimulations visuelles ;
- de la formation mésencéphalique par des stimuli portés au niveau de la formation réticulée bulbaire ou du nerf sciatique ;
- de l'hippocampe dorsal, par stimulation de l'amygdala.

c) De l'activité E.E.G. du cortex et de l'hippocampe dorsal lors de la stimulation de la formation réticulée mésencéphalique.

d) De la réponse par recrutement induite par la stimulation du nucleus centralis lateralis.

e) Des postdécharges provoquées par une stimulation amygdalienne.

L'analyse des modifications entraînées par le Méthoxyflurane au niveau de ces différents enregistrements nous permettra de juger :

a) Son action sur les activités électriques du néo et de l'archicortex. Nous pourrons comparer son effet au niveau du néo-cortex avec ce qui a été décrit chez l'homme.

b) L'étude des potentiels évoqués visuels nous apportera des renseignements sur les effets de cet agent au niveau de la voie spécifique primaire, du protoneurone au cortex. L'étude de cette voie paucisynaptique nous permettra d'évaluer l'action du Penthrane sur la transmission synaptique.

Les potentiels évoqués recueillis au niveau de la réticulée mésencéphalique et de l'hippocampe, nous permettra de juger de l'action du Penthrane sur les voies plurisynaptiques.

c) Les modifications apportées par cet anesthésique à la « réaction d'éveil » nous renseigneront sur les effets qu'il peut avoir sur les systèmes dont le rôle essentiel, certes, est de contrôler l'état d'éveil, mais qui interviennent également par leur relation avec des processus complexes comme l'anxiété, la mémoire.

d) La réponse par recrutement nous apportera des renseignements sur les modifications des relations thalamo-corticales entraînées par le Penthrane, et donc de l'action hypnique de ce produit (les noyaux non spécifiques du thalamus auraient une fonction capitale dans le mécanisme du sommeil ; on considère qu'ils joueraient un rôle dans l'apparition des fuseaux caractérisant le sommeil lent).

e) En dernier lieu, les propriétés anticonvulsivantes éventuelles du produit seront révélées par l'étude de son action sur les postdécharges provoquées au niveau du néo et de l'archi-cortex, et son effet sur le seuil cardiazolique.

Nous exposerons tout d'abord les techniques utilisées, puis les résultats expérimentaux. Les résultats bruts sont le fait de chercheurs purs. Nous nous autoriserons à l'usage des cliniciens, une tentative de discussion et d'interprétation. La conclusion de notre travail sera une tentative de synthèse de la pharmacologie du Méthoxyflurane.

TECHNIQUES

L'animal d'expérience a été le chat. Nous avons utilisé une trentaine d'animaux, tous préparés sous Fluothane, en vue d'expériences aiguës.

ANESTHESIE OPERATOIRE

L'animal est placé dans une caisse en bois, spéciale, destinée à recevoir le mélange gazeux anesthésique ; elle est munie de deux parois vitrées permettant à tout moment une surveillance aisée ; le mélange air-Fluothane parvient à l'animal par l'intermédiaire d'un circuit comprenant un rotamètre, un vaporisateur à Fluothane du type Fluotec Mark II et un montage de Boyle (nous avons utilisé le Fluothane pour la préparation de l'animal car son élimination est plus rapide). Plus tard, nous remplacerons le Fluotec par le Pentec.

En raison de l'étanchéité imparfaite de la boîte, l'anesthésique est introduit à la concentration de 4 % et avec un débit de 8 litres ; il faut environ cinq minutes pour que l'animal s'assoupisse ; on peut alors l'extraire de la caisse, et l'entretien de l'anesthésie se fait au masque à une concentration de 1,5 % à 2 % et avec un débit de 4 litres/minute.

PREPARATION CHIRURGICALE

L'animal est immobilisé sur un appareil de type Horsley-Clarke, puis trachéotomisé ; la canule trachéale étant raccordée par une de ces branches au système amenant les gaz anesthésiques, on maintient l'animal endormi avec 0,5 % de Fluothane : l'administration de Fluothane sera poursuivie tant que durera la préparation de l'animal.

On dénude une veine et on y introduit un cathéter qui sera utilisé pour injecter du curare ou toute autre drogue nécessaire. On incise alors la peau du crâne ; on récline les masseters après les avoir désinsérés et l'on met en place des électrodes implantées ou vissées dans l'os jusqu'à la table interne. Pour la mise en place d'électrodes dans les structures profondes en vue de stimuler ou d'enregistrer, on

effectue à l'aide d'une fraise de dentiste de petits orifices de quelques millimètres de diamètre (pour réduire le traumatisme opératoire, nous n'avons pas utilisé plus de deux électrodes profondes à la fois ; d'autre part, nous avons incisé la dure-mère juste avant la descente de l'électrode).

Dans certains cas nous avons pratiqué une hémicrâniectomie ; la dure-mère incisée et réclinée, les aires corticales furent ainsi mises à nues et recouvertes d'huile de paraffine tiédie pour éviter anoxie locale au dessication (Tiberin et coll., 1961).

La préparation est achevée ; après curarisation (Flaxedil 10 mg/kg), le chat est placé sous respiration artificielle grâce à une pompe de type Palmer (deux temps respiratoires actifs, fréquence 20 minutes, air courant : 40 à 80 ml) ; l'anesthésie est alors interrompue.

ENREGISTREMENT

I. — Electrodes d'enregistrement.

Trois types d'électrodes ont été utilisés.

— Les activités du néo-cortex sont recueillies :

- soit par un peigne de cinq électrodes, constituées par de petites sphères de 2 mm de diamètre, en argent chloruré, posées sur le cortex lorsque une hémicraniectomie est réalisée ;
- soit par des pointes en acier, implantées ou vissées dans l'os.

Dans tous les cas, une électrode de référence est placée en un point situé sur le plan sagittal, d'activité électrique nulle, le nasion.

— Les activités des structures profondes sont recueillies par une électrode bipolaire concentrique, isolée, sauf à sa pointe, et mise en place stéréotaxiquement, selon les coordonnées de l'atlas de Jasper et Adjmone-Marsan (1955).

II. — Réception et enregistrement.

Les activités néo-corticales et sous-corticales sont enregistrées en même temps que l'électrocardiogramme, sur un appareil E.E.G. Alvar, de type Reega VIII.

Il est possible de dériver ces activités de l'appareil E.E.G. sur l'écran d'un oscilloscope cathodique à deux canaux (Tektronix 502) où elles peuvent être photographiées ou filmées (caméra Kymograph, Grass). La technique des superpositions photographiques permet de dissocier les variations stables et constantes des variations contin-

gentes. La négativité de l'électrode « active » est toujours indiquée par une déflexion du spot vers le haut.

Lors de l'étude des modifications de la pression artérielle, nous avons utilisé un manomètre électronique (Barovar-Alvar), raccordé à une chaîne spéciale d'enregistrement d'un appareil E.E.G. (Polygraph Alvar).

STIMULATION

I. — Potentiels évoqués.

Les stimuli utilisés sont de deux ordres : lumineux et électriques. Les stimuli lumineux sont délivrés par un stroboscope, à tube de néon, de l'appareil Soneclat Alvar. Les pupilles de l'animal sont tout d'abord dilatées par l'application d'une goutte de collyre à l'atropine à 1 %.

Les potentiels évoqués obtenus de cette façon sont recueillis au niveau de la rétine, du chiasma optique (par une électrode répondant aux coordonnées A 15, H-6, L I de l'atlas de Jasper et Adjmone-Marsan), ainsi qu'au niveau du corps genouillé latéral (A 7, H 5, L 10) et du cortex (gyrus lateralis).

Les structures profondes sont stimulées par l'intermédiaire d'une électrode bipolaire concentrique, identique à celle utilisée pour l'enregistrement.

On utilise un courant rectangulaire à tension constante (stimulateur Physiovar Alvar) délivré en un choc unique de 1 à 3 volts pendant une milliseconde, et appliqué au niveau :

— De la formation réticulée bulbaire (P 13, H-8, L 3), le potentiel évoqué étant recueilli au niveau de la formation réticulée mésencéphalique (A 2, H-2, L 2) ;

— Du noyau amygdalien (A 12, H-5, L 11), la réponse évoquée étant enregistrée au niveau de l'hippocampe dorsal (A 3, H-7, L 6) ;

— Enfin, la stimulation du nerf sciatique préalablement isolé par une électrode du type Dastre induit une réponse évoquée enregistrée au niveau de la formation réticulée mésencéphalique.

II. — Réaction d'éveil.

On stimule à l'aide de chocs électriques répétitifs (fréquence 200 à 300 c/s, intensité variant de 0,5 V à 5 V) la formation réticulée mésencéphalique, pour obtenir une réaction d'éveil cortical (Moruzzi et Magoun, 1949) et hippocampien (Green et Arduini, 1953).

III. — **Réponses par recrutement.**

La stimulation électrique par des chocs répétitifs (fréquence 8 c/s, intensité 0,5 V à 3 V) du thalamus, au niveau du nucleus centralis lateralis (A 9, H-4, L 3,5) permet d'obtenir sur certaines aires corticales, une « réponse par recrutement » (MORISON et DEMPSEY, 1942).

IV. — **Postdécharges.**

Les postdécharges, enregistrées au niveau de l'hippocampe dorsal et de certaines aires néo-corticales, sont induites par la stimulation de l'amygdala (pars baso lateralis : A 12, H-5, L 11) à l'aide de chocs électriques répétitifs (fréquence 40 c/s, intensité variant de 3 V à 15 V).

ADMINISTRATION DE PENTHRANE

Après avoir attendu l'élimination du Fluothane, en suivant l'évolution du tracé E.E.G., nous remplaçons le Fluotec par le Pentec.

Le mélange à concentration connue d'air et de Penthrane, est administré à l'animal par le ballon du circuit anesthésique monté en aspiration sur la pompe ; nous avons essentiellement étudié le produit aux concentrations suivantes : 0,25 %, 0,5 %, 1 % ; nous n'avons pas utilisé de concentrations supérieures à 1 % dans la plupart de nos expériences, car au-delà de ce chiffre les modifications de l'E.E.G. et de la tension artérielle sont considérables et non souhaitables (nous avons effectué d'ailleurs un contrôle expérimental de la pression artérielle carotidienne).

Les activités électriques sont enregistrées pendant toute la durée de l'expérience ; lorsque ces activités sont dérivées sur un oscilloscope, des échantillons sont prélevés à intervalle de temps variable ; la durée d'administration du Penthrane a été de 30 minutes environ, pour chacune des concentrations utilisées ; quelquefois cependant (avec 1 %), on a été amené à diminuer la durée de l'inhalation devant la longueur des « *burst-supression* » et leur grand nombre.

Au cours d'une même expérience, on étudie plusieurs concentrations : une nouvelle administration à une concentration différente n'est faite que lorsque les activités spontanées ou évoquées sont devenues quasi-identiques à celles précédant l'utilisation du produit.

Pour faciliter la compréhension de notre montage anesthésique nous avons photographié les différents éléments nécessaires à sa réalisation (figure 1).

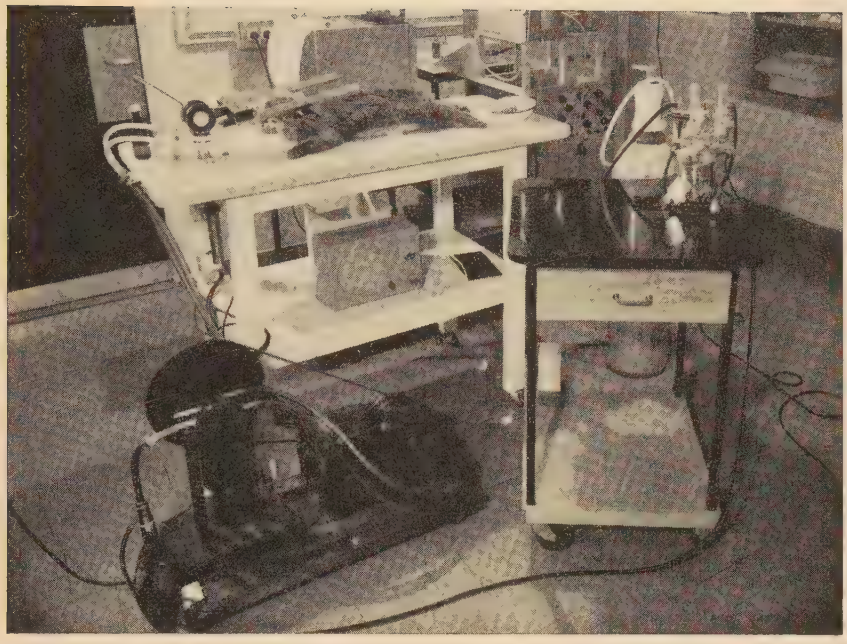

FIGURE 1

Photographie des différents appareils nécessaires à la préparation de l'animal telle que nous la décrivons dans le texte

1) au fond, la table sur laquelle se trouve le chat. Celui-ci est fixé sur un appareil de type Horsley-Clarke. A la partie inférieure on remarque un cardiophone.
2) en avant et à gauche se trouve la pompe à respiration artificielle, reliée par des conduites en plastic à la table.
3) en avant et à droite, le vaporisateur de Penthrane, relié, d'une part, à une bouteille d'air comprimé, d'autre part, à la pompe, grâce au tuyau que nous voyons au premier plan.

RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX

I. — EFFETS DU PENTHRANE SUR LES ACTIVITES SPONTANEES

a) *ACTION SUR LES RYTHMES NEO-CORTICAUX.*

Le tracé E.E.G. du chat à l'état de veille est fait de rythmes rapides, peu amples, de fréquence variant entre 25 et 45 c/s, d'une amplitude de 30 microvolts environ.

Lors de l'anesthésie au Penthrane, il est possible de diviser arbitrairement en six stades les modifications produites.

STADE I. — L'activité est toujours rapide et peu ample ; mais analysée à grande vitesse, elle est de quelques cycles plus lente ; elle tend à se grouper en bouffées fusiformes, mais celles-ci ont une amplitude faible.

STADE II. — Nous avons subdivisé ce stade en stade II *a* et stade II *b* :

Stade II *a* : il apparaît des fuseaux à 10-12 c/s, de grande amplitude (200 μV), survenant sur un rythme de fond ralenti ; on retrouve des fréquences rapides, surtout sur les régions antérieures.

Stade II *b* : les fuseaux sont de plus en plus nombreux ; la durée de chaque fuseau est soit la même, soit plus grande que celle des premiers ; le rythme de fond est un peu plus lent (variations de quelques cycles) ; il persiste une activité rapide.

STADE III. — On note une activité peu ample et lente, dans les régions antérieures et associatives, ainsi que des fuseaux de grande amplitude pratiquement continus, de fréquence nettement plus lente qu'au stade précédent.

STADE IV. — A ce stade les activités sont encore plus lentes ; le ralentissement porte surtout sur les activités fusiformes qui deviennent désorganisées et entrecoupées d'ondes lentes à 3-4 c/s.

STADE V. — A cette phase deux éléments caractérisent le tracé ; *premièrement* de brefs silences électriques, généralisés à l'ensemble des structures corticales explorées ; *deuxièmement*, le caractère paroxystique des activités E.E.G. qui commencent à revêtir un aspect de pointes.

STADE VI. — L'activité est du même type que précédemment mais la fréquence est plus lente ; le caractère paroxystique tend à s'accentuer ; les anomalies à type de pointes sont plus amples, sur l'ensemble des dérivations explorées ; le nombre et la durée des pauses corticales sont plus grands.

★ Il est à noter que les stades V et VI ne sont obtenus que pour des concentrations importantes du produit (20 mn après 1 %, 45 mn après 0,5 %) ; il n'est pas souhaitable d'atteindre ces stades en clinique humaine.

★ Plus la narcose est profonde, plus l'activité est lente et paroxystique.

★ Aux stades V et VI, le ralentissement de l'E.E.G. et la chute de tension sont importants.

★ Il nous semble, par comparaison avec les tracés obtenus chez le singe et chez l'homme, que les stades III et IV correspondent aux deux premiers plans du stade III de GUEDEL.

★ Le degré d'anesthésie chirurgicale correspond à un tracé beaucoup plus rapide que celui nécessaire pour atteindre le même stade d'anesthésie avec les barbituriques.

Pour faire cette description, nous avons choisi une expérience parmi plusieurs autres ; ici le stade III décrit a été obtenu après 30 mn d'inhalation de Penthrane à 0,5 % ; d'autres fois il n'aura pas fallu plus de 15 mn pour l'obtenir ; les variations individuelles, pouvant dépendre des conditions de la préparation, sont en effet importantes ; cependant, après avoir étudié les divers enregistrements E.E.G. effectués à des concentrations variant de 0,25 % à 1,5 % de Penthrane administrées pendant 30 minutes à 1 heure, nous avons pu tirer quelques conclusions et rattacher tel type de tracé à telle concentration.

— Le stade I ne se rencontre que pour de faibles concentrations (0,25 % ou début de 0,5 %). Pour des concentrations plus élevées il est très fugace.

— Le stade II se rencontre pour des concentrations moyennes : 20 à 30 mn après 0,25 %, 15 mn après 0,5 %, 10 mn après 1 %.

— Le stade III ne se voit pas si on utilise seulement 0,25 % ; on l'obtient au bout de 20 à 25 mn après 0,5 %, 15 mn après 1 %.

— Le stade IV se voit 25 à 30 mn après 0,5 %, 15 à 20 mn après 1 %.

— Les stades V et VI se rencontrent entre 30 et 45 mn après 0,5 % ; entre 20 et 30 mn après 1 %.

Comme pour le Fluothane, on peut avoir ici une notion de quantité d'agent anesthésique nécessaire pour obtenir un certain stade d'anesthésie : par exemple, une concentration de 1 % pendant 20 minutes correspond à 12 ml/kg environ de vapeur saturante de Penthrane pour obtenir l'anesthésie chirurgicale.

Lorsque l'administration du produit a cessé, le retour au tracé témoin s'effectue en un temps variable, selon la concentration utilisée ; il faut 30 à 45 mn pour retrouver un tracé d'éveil après 30 mn à 0,5 % ; il faut 60 à 70 mn après 30 mn à 1 %. L'évolution de l'activité E.E.G. se fait en sens inverse de l'établissement de la narcose (figure 2).

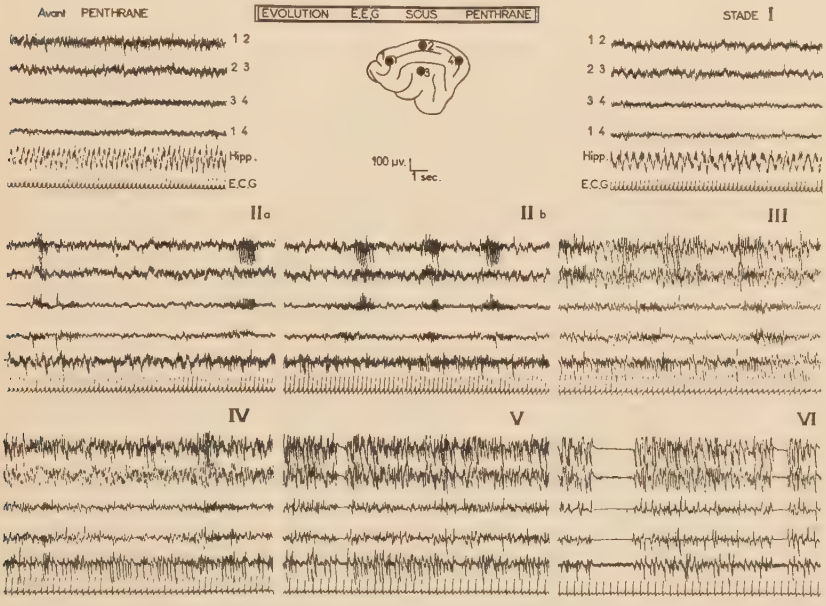

FIGURE 2

Evolution de l'activité corticographique lors de l'inhalation de Penthrane

Les activités néo-corticales sont recueillies grâce à un peigne de quatre électrodes posées sur le cortex gauche. Les activités hippocampiennes sont recueillies à droite par une électrode bipolaire.

Les différents stades individualisés ici arbitrairement sont des exemples des modifications les plus typiques rencontrées au cours d'une anesthésie au Penthrane.

Les degrés 1 et 2 du troisième stade de GUEDEL correspondent à III et IV.

b) *ACTION SUR L'ACTIVITE E.E.G. DE LA RETICULEE MESENCEPHALIQUE.*

Chez l'animal éveillé et curarisé, l'activité réticulaire est rapide et peu ample ; lors de l'anesthésie au Penthrane, on remarque deux modifications essentielles : un ralentissement des rythmes et une légère augmentation d'amplitude (alors que l'amplitude passe de 50 à 200 μV au niveau du néo-cortex, elle passe seulement de 20 à 50 μV au niveau de la réticulée.

Les modifications au niveau de l'activité réticulaire ne sont pas suffisamment spectaculaires pour être superposées à celles entraînées par le Penthrane au niveau du néo-cortex :

- *au début* de l'anesthésie, l'activité réticulaire se ralentit et s'organise en bouffées fusiformes dont l'amplitude reste faible (50 μV) et survenant parfois simultanément par rapport aux moment que les fuseaux corticaux ;
- *au stade* où apparaissent sur le cortex des ondes lentes, l'activité réticulaire est encore plus lente, aux environs de 6 c/s ; on note quelques bouffées encore plus lentes au même moment que les fuseaux cortcaux ;
- *à un degré* d'anesthésie plus profond, l'activité réticulaire se ralentit encore, mais on ne retrouve pas le caractère de pointes rencontrées au niveau du cortex ; aux pauses corticales correspondent des pauses réticulaires.

Après l'arrêt de l'inhalation de Penthrane, les rythmes réticulaires reviennent à leur état initial dans les mêmes délais qu'au niveau du néo-cortex.

c) *ACTION SUR LES RYTHMES HIPPOCAMPIENS.*

Chez l'animal curarisé et éveillé, les rythmes hippocampiens sont constitués par de grandes ondes lentes régulières à 4-5 c/s, entrecoupées de quelques rythmes rapides. Cette activité monorythmique (thêta hippocampique de GREEN et ARDUINI, 1953), est d'autant plus régulière que le tracé néo-cortical est plus rapide (« arousal reaction »).

Lorsque l'animal s'assoupit ou dort, ces rythmes perdent leur régularité et des ondes à la fois plus lentes et plus rapides apparaissent.

Le Penthrane entraîne les modifications suivantes :

— On note au stade I cortical, un ralentissement de l'activité thêta qui persiste cependant, continue.

— Au stade II, l'activité thêta a disparu ; elle est remplacée par une activité complexe, peu ample, où prédominent les fréquences rapides.

— Au stade III, l'activité devient plus ample, plus lente, plus paroxystique, sans caractère rythmique.

— Au stade IV et V, le caractère paroxystique s'accentue ; il semble qu'il existe un parallélisme entre certaines activités corticales et l'activité hippocampique ; aux pauses corticales correspondent des pauses hippocampiques.

— Au stade VI, les activités du néo et de l'archi-cortex sont de plus en plus superposables (pauses d'une part et caractère paroxystique d'autre part).

Après l'arrêt de l'administration du produit, le retour à un tracé normal témoin se fait parallèlement à l'évolution du tracé néocortical .

II. — EFFETS SUR LES POTENTIELS EVOQUES

a) Potentiels évoqués par stimulation lumineuse.

Les potentiels évoqués ont été recueillis au niveau de la rétine, du chiasma optique et de l'aire visuelle.

■ Au niveau de la rétine.

En réponse à un éclair lumineux, le potentiel évoqué enregistré au niveau de la rétine, se présente sous forme d'une onde diphasique : la première composante de cette onde est de polarité négative, de faible amplitude et inconstante. Elle est suivie d'une onde beaucoup plus importante, de polarité positive (Einthoven et Jolly, 1958 ; Adrian et Matthews, 1927 ; Granit, 1932).

Dans l'expérience que nous commentons, nous avons utilisé une seule concentration : 1 %. Nous avons prélevé des potentiels évoqués à la 10e minute et à la 30e minute de l'administration du Penthrane.

L'action du produit se traduit par :

— une augmentation de la latence,

— une augmentation de la durée totale du potentiel évoqué,

— l'amplitude de l'onde positive n'est pas modifiée ; dans certains cas, elle peut même paraître augmentée.

Au niveau du chiasma.

En réponse à un éclair, on observe à ce niveau une onde positive de courte latence, suivie immédiatement par une onde négative. Au décours de l'onde positive on observe une série d'oscillations de faible amplitude. Pour DOTY et KIMURA (1963), CRAPPER et NOEL (1963), et STEINBERG (1965), ces oscillations résulteraient de décharges groupées provenant de plusieurs cellules ganglionnaires de la rétine pulsant de manière synchrone.

Le Penthrane entraîne à ce niveau les modifications suivantes :

— augmentation de la latence, non seulement de la partie initiale, mais encore du pic de l'onde positive,

— diminution de l'amplitude de l'onde positive,

— amortissement de l'accident négatif.

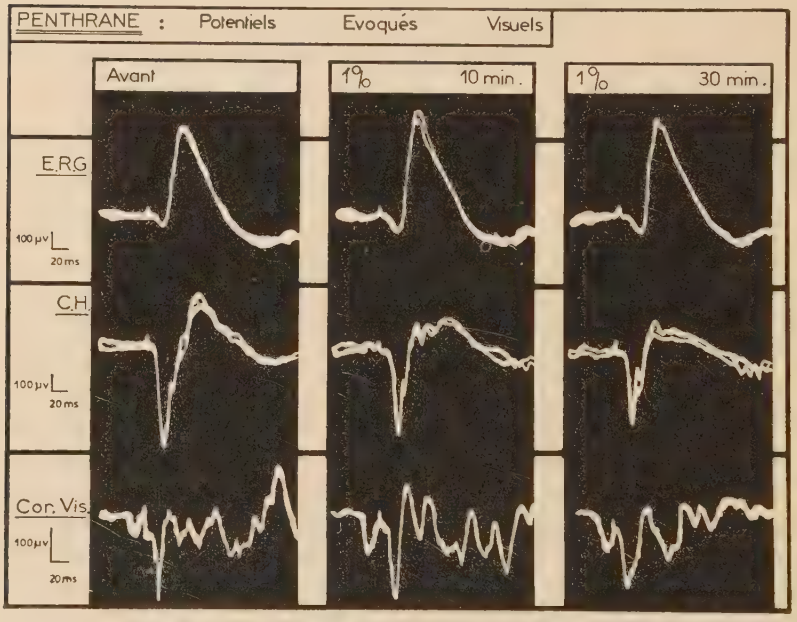

FIGURE 3

Action du Penthrane sur les potentiels évoqués visuels

Les images sont constituées par des potentiels recueillis sur un oscilloscope cathodique et enregistrés simultanément au niveau de la rétine, au niveau du chiasma et au niveau du cortex primaire.

A gauche, potentiels témoins ; au centre, potentiels recueillis 10 minutes après : 1 % ; à droite, 30 minutes après.

La positivité de l'électrode est indiquée par une déflexion vers le bas.

Remarquer les modifications progressives par rapport aux potentiels témoins (avant), selon la profondeur de l'anesthésie (10 minutes puis 30 minutes après : 1 %).

Au niveau de l'aire visuelle I

Le potentiel évoqué dans une aire primaire par un stimulus de brève durée se présente sous la forme d'une onde à deux phases. La première est de surface positive (déflexion initiale vers le bas) et débute 10 minutes après le flask ; la deuxième, de signe opposé, est accidentée d'indentations. Assez souvent le potentiel proprement dit

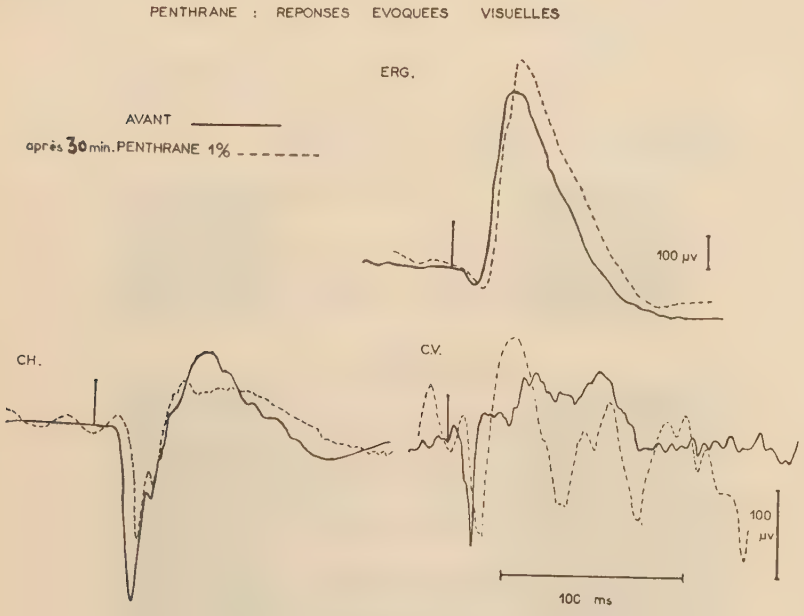

FIGURE 4

Action du Penthrane sur les potentiels évoqués dans les voies visuelles par des éclairs lumineux

Chaque diagramme est constitué par la superposition d'un potentiel évoqué témoin enregistré avant toute anesthésie, et d'un autre enregistré en un même point 30 minutes après le début d'une anesthésie à 1 %.

Cette superposition a été réalisée pour les réponses évoquées au niveau de la rétine (ERG), du chiasma optique (CH) et de l'aire visuelle primaire corticale (CV).

En trait plein : le potentiel évoqué témoin. En pointillé, la réponse sous anesthésie.

Noter :

— l'augmentation de la latence dès la réponse rétinienne ;
— la diminution d'amplitude de l'accident positif et l'amortissement de l'accident négatif au niveau du chiasma ;
— et enfin la réponse avec l'augmentation de latence et post-décharge caractéristique au niveau du cortex.

est suivi d'une postdécharge répétitive (Albe Fessard, 1954). L'inhalation de Penthrane entraîne à ce niveau :

— une augmentation de la latence,

— une diminution d'amplitude de l'onde positive,

— une augmentation de la durée totale du potentiel évoqué ; les accidents observés au niveau de la phase négative sont moins nombreux et il semble qu'il y ait un étalement dans l'espace de ces accidents.

b) Potentiels évoqués réticulaires par stimulation du nerf sciatique.

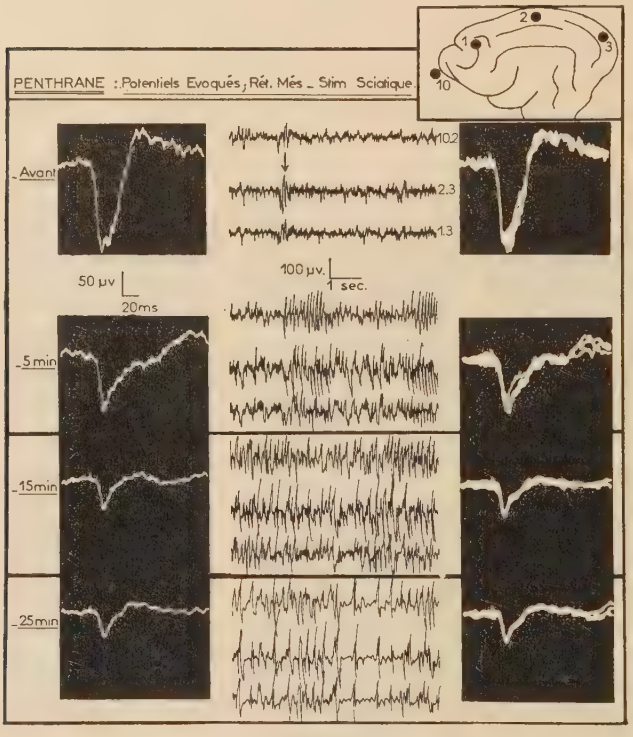

Figure 5

Potentiels évoqués enregistrés au niveau de la formation réticulée mésencéphalique, lors de la stimulation du nerf sciatique par un choc électrique unique (1 *volt*, 1 *ms*)

Enregistrement oscillographique : à gauche, d'un potentiel évoqué réticulé ; à droite, de trois potentiels recueillis successivement de haut en bas, avant puis à des temps successifs (5, 15, 25 minutes) d'une anesthésie à 0,5 % de Penthrane.

Au centre, se voient les activités néo-corticales correspondantes.

Noter la diminution d'amplitude de l'onde positive.

Remarquer que 25 minutes après, alors que le tracé néo-cortical est très lent, il persiste une réponse réticulée.

La stimulation du nerf sciatique, à l'aide de chocs électriques simples, permet de recueillir au niveau des structures réticulées mésencéphaliques, un potentiel évoqué, qui est fait d'une onde initiale positive, suivie d'une onde négative peu ample.

L'onde initiale est souvent complexe du fait de l'association de volées lemniscales mêlées à des afférences purement réticulées : nous nous sommes efforcée de choisir des potentiels évoqués purement réticulés.

Dans l'expérience rapportée ici (figures 5 et 6), 5 mn après 0,5 % de Penthrane on observe :

— une diminution d'amplitude de l'onde positive,

— une diminution de la durée du potentiel dans son ensemble,

— une augmentation faible de la latence.

Après 15 minutes de Penthrane ces modifications sont accentuées.

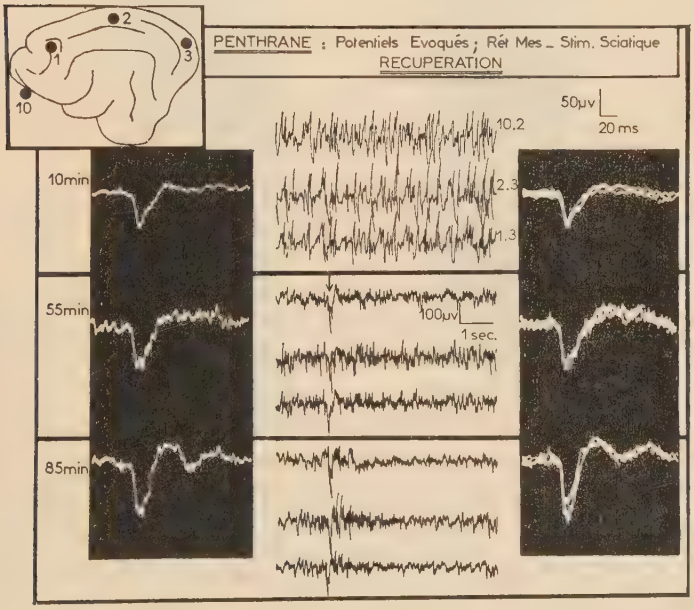

FIGURE 6

Potentiels évoqués enregistrés au niveau de la formation réticulée mésencéphalique, lors de la stimulation du nerf sciatique par un choc unique après l'arrêt de l'anesthésie

Comme pour la figure précédente : à gauche, potentiel unique ; à droite, potentiels superposés.

La récupération est étudiée : 10 min., 55 min. et 85 min. après l'arrêt de l'anesthésie.

Après 25 minutes, alors que sur l'E.E.G. on note la présence de pointes et d'ondes amples, paroxystiques, groupées de façon périodique, il persiste toujours une réponse réticulée mésencéphalique. Après l'arrêt de l'inhalation, on récupère le potentiel évoqué initial vers la 85e minute.

c) *Potentiels évoqués réticulaires par stimulation de la formation réticulée bulbaire.*

Pour tester l'action du Penthrane sur les mécanismes de transmission réticulo-réticulaires, nous avons utilisé des chocs uniques, appliqués au niveau des structures réticulées bulbaires répondant aux coordonnées (P 13, L 3, H-8). Les potentiels ainsi évoqués, recueillis au niveau de la formation réticulée mésencéphalique, se présentent sous forme d'une onde positive à courte latence, suivie d'une onde négative.

Sous Penthrane on assiste à la disparition complète du potentiel évoqué.

Dans l'exemple choisi (figure 7), *dès la 5e minute,* les modifications suivantes sont observées :

— diminution de l'onde positive,

— augmentation de l'onde négative,

— diminution de la durée du potentiel évoqué.

A la 10e minute, diminution très nette de l'onde positive ; diminution de l'onde négative.

A la 15e minute, il n'y a plus de potentiels évoqués dans la réticulée mésencéphalique. Il est intéressant de constater que l'E.E.G. à ce moment-là est constitué de fuseaux nombreux et de quelques ondes lentes.

La récupération d'un potentiel évoqué identique au témoin se fait dans le même temps que la normalisation de l'E.E.G.

A la 20e minute après l'arrêt de l'inhalation, l'onde positive fait sa réapparition, tandis qu'il y a une ébauche d'onde négative.

A la 45e minute, le potentiel obtenu est pratiquement identique au potentiel témoin.

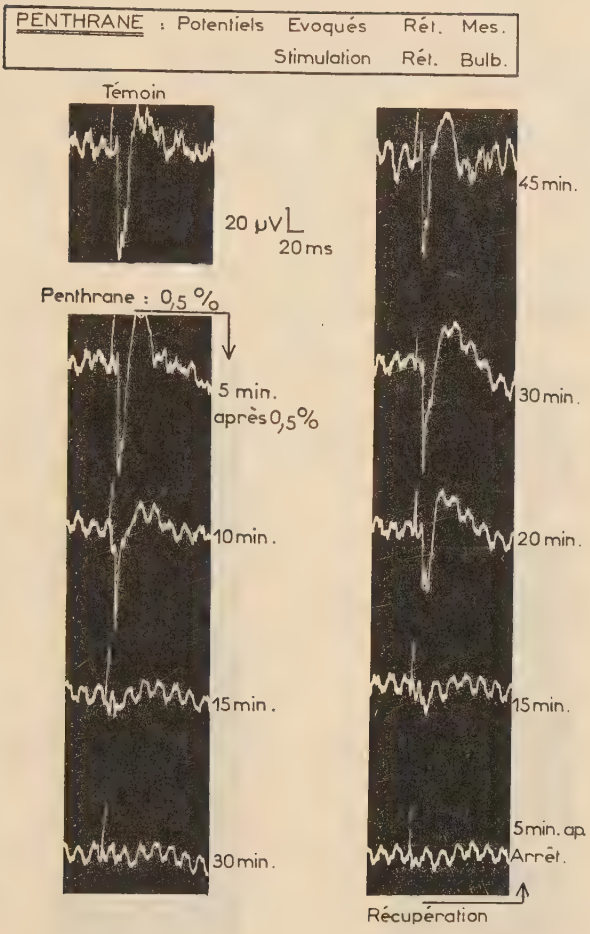

FIGURE 7

Potentiels évoqués au niveau de la formation réticulée mésencéphalique par stimulation de la formation réticulée bulbaire

Enregistrement oscillographique d'un potentiel évoqué, recueilli avant (témoin) et à différents moments de l'anesthésie (5 min., 10 min., 15 min., 30 min.), lors de l'utilisation de Pethrane à la concentration de 0,5 %.

Après l'arrêt de l'inhalation, l'étude de la récupération (retour à une morphologie comparable à celle du potentiel témoin) est effectuée à des temps différents (5 min., 15 min., 20 min., 30 min., 45 min.).

Noter la disparition totale de la réponse réticulée dès la 15e minute.

d) *Potentiels évoqués au niveau de l'hippocampe dorsal par stimulation de l'amygdale* (figure 8).

La stimulation du noyau amygdalien (pars baso-lateralis), par un choc unique, provoque l'apparition, au niveau de l'hippocampe dorsal, d'un potentiel évoqué diphasique à déflexion initiale positive.

On constate que l'inhalation de Penthrane entraîne une augmentation très importante de l'onde positive.

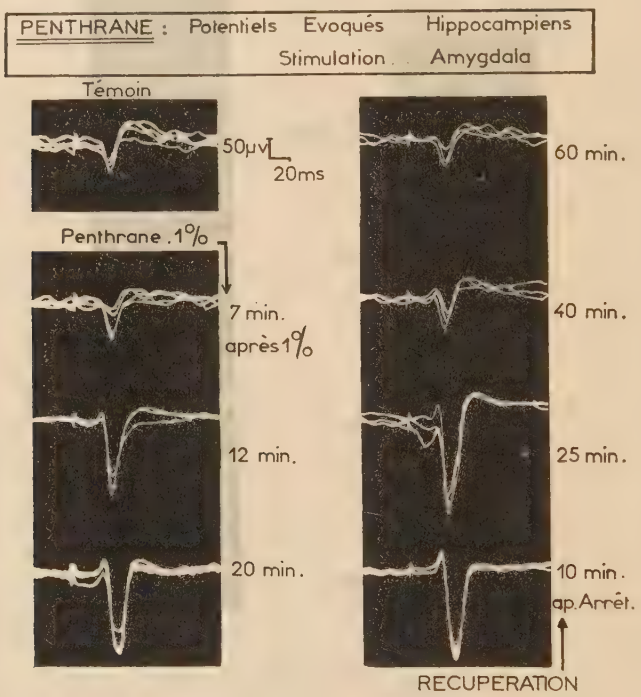

FIGURE 8

Potentiels évoqués, enregistrés au niveau de l'hippocampe dorsal lors d'une stimulation par un choc électrique unique du noyau amygdalien ("pars baso lateralis")

Enregistrement oscillographique obtenu par la superposition de trois ou quatre potentiels.

En haut et à gauche, image obtenue avant l'anesthésie (témoin). Puis, de de haut en bas, réponses obtenues lors de l'anesthésie au Penthrane, à la concentration de 1 %, et recueillies successivement à la 7e, 12e, 20e minute.

La récupération se lit en sens nverse : les potentiels sont prélevés à la 10e, 25e, 40e et 60e minute après l'arrêt.

Noter l'augmentation considérable de l'amplitude de l'onde positive lors de l'anesthésie.

Nous avons choisi de commenter ici les résultats obtenus après inhalation à 1 %. Si après 7 minutes d'inhalation à 1 %, il y a peu de modifications, 12 minutes après on remarque une augmentation très nette de l'onde positive, une augmentation de la durée du potentiel dans son ensemble, une augmentation de la latence au départ et au pic de l'onde positive ; à ce stade les activités corticales sont faites de fuseaux et d'ondes lentes. Vingt minutes après, ces modifications sont accentuées, d'une part l'onde positive voit son amplitude continuer à augmenter, d'autre part il y a diminution d'amplitude de la partie négative terminale ; il faut noter également qu'il existe une diminution de la variabilité d'amplitude du potentiel sous Penthrane.

La récupération d'un potentiel identique au témoin se fait environ une heure après l'arrêt de l'anesthésie ; 10 minutes après arrêt seulement le potentiel n'est pas modifié (l'E.E.G. correspondant d'ailleurs est celui d'un sommeil profond sous Penthrane) ; 25 minutes après arrêt l'amplitude de l'onde positive est toujours la même, mais la latence a diminué par rapport au potentiel précédent ; 40 minutes après arrêt, diminution très nette de l'amplitude de l'onde positive ; 60 minutes après arrêt, le potentiel est presque identique au potentiel témoin (latence d'une part, amplitude de l'onde positive d'autre part).

III. — EFFETS SUR LA REACTION D'EVEIL

C'est à Moruzzi et à Maggoun (1949) que l'on doit la première expérience fondamentale relative à l'effet de la stimulation de la formation réticulée mésencéphalique sur les activités électriques du cortex.

Une stimulation répétitive à 300 c/s de cette formation entraîne l'apparition d'une activité rapide de faible voltage et la disparition des fuseaux qui caractérisent la phase de sommeil lent du chat.

Cette réaction d'éveil ou « arousal reaction », peut d'ailleurs être remplacée par toute sorte de stimulation périphérique sensorielle.

La stimulation intéresse également les structures rhinencéphaliques, entraînant au niveau de l'hippocampe dorsal, une activité d'éveil très spécifique faite de rythmes amples, sinusoïdaux, plus lents que pendant le sommeil, réalisant le thêta hippocampien (Green et Arduini, 1953).

D'après Bonvallet et coll. (1954), les fréquences rapides, 40 à 60 c/s, remplacent le tracé préexistant avec une latence de 30 à 50 m/s. Les activités rapides sont observées pendant toute la durée

de la stimulation et même peuvent se poursuivre après l'arrêt de celle-ci.

Dans l'expérience choisie, pour décrire nos résultats, nous avons utilisé plusieurs voltages : tout d'abord pour établir le seuil d'éveil qui est dans ce cas à 1,5 volt.

Par la suite, lors de l'administration du produit, nous avons dû augmenter le voltage jusqu'à 5 volts.

AVANT l'administration du Penthrane (figure 9) :

— *pour* une stimulation de 1 V, on note déjà une ébauche de réaction d'éveil hippocampique. Il n'y a pas d'éveil cortical ;

— *pour* 1,5 V, on remarque une réaction d'éveil hippocampique plus nette et un éveil cortical ;

— *pour* 2 V, on obtient une réaction d'éveil cortical et hippocampique, caractéristique et durable.

LORS de l'administration de Penthrane, *à la concentration de 0,25 % :*

15 minutes après, la stimulation de 1 V ne modifie ni les rythmes hippocampiens, ni les rythmes corticaux ;

— avec 1,5 V on a une ébauche de réaction d'éveil hippocampique qui s'arrête avec la stimulation ;

— pour 2V on obtient un éveil avec un retard et ce, aussi bien au niveau du néo-cortex que de l'archi-cortex.

De toute façon l'éveil hippocampique obtenu est de fréquence plus lente que l'éveil témoin.

35 minutes après, pour une stimulation de 1,5 V il n'y a pas d'effet ;

— pour 2 V et 3 V la réaction d'éveil est seulement hippocampique.

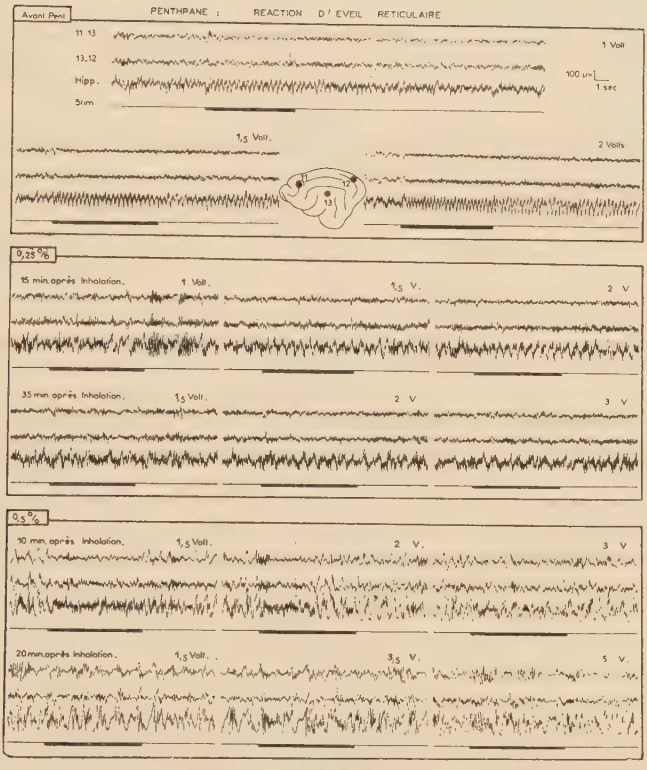

FIGURE 9

Action du Penthrane sur la réaction d'éveil induite par stimulation de la formation réticulée mésencéphalique

Enregistrement des modifications observées au niveau du néo-cortex et de l'archi-cortex.

La stimulation est visualisée en trait plein (300 c/s, 7 sec.).

Les enregistrements ont été effectués avant Penthrane, 15 et 35 minutes après le début d'une anesthésie à 0,25 %, 10 et 20 minutes après 0,5 %.

Les voltages utilisés sont inscrits en haut et à droite de chaque exemple de tracé.

Noter que 35 minutes après 0,25 % pour 3 volts, la réaction d'éveil est seulement hippocampique ; 20 minutes après 0,5 % il n'y a pas de modifications des activités E.E.G., quel que soit le voltage.

LORS de l'administration de Penthrane *à la concentration de 0,5 % :*

10 minutes après pour 1,5 V il existe encore un éveil ; paradoxalement, 3 V ne donnent rien : on peut penser ici que l'absence d'éveil est le fait d'une durée d'administration plus grande du produit.

20 minutes après, pas de modifications des activités E.E.G., quel que soit le voltage.

La récupération se fait en sens inverse (figure 10).

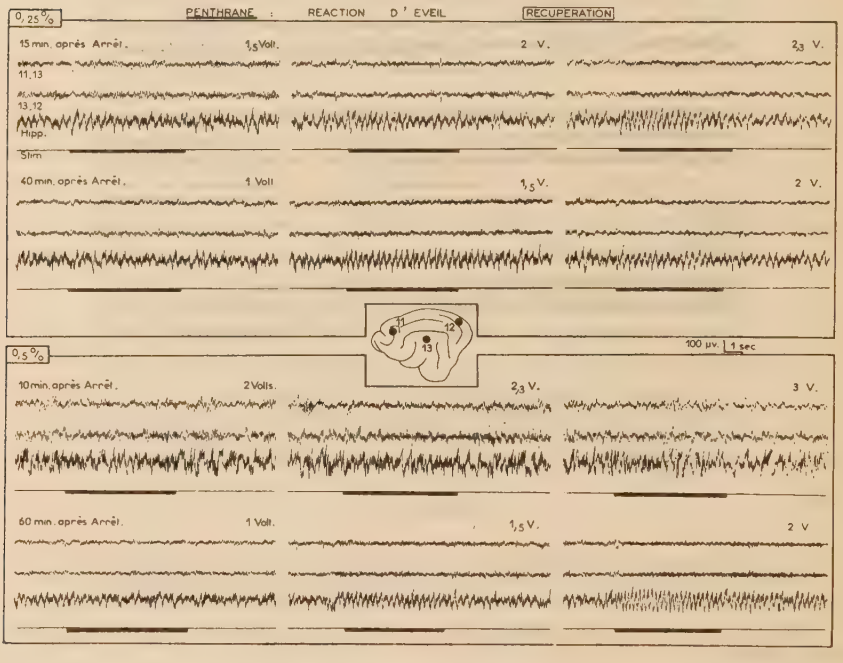

FIGURE 10

Réaction d'éveil induite par stimulation de la formation réticulée mésencéphalique après arrêt de l'anesthésie

Les enregistrements ont été effectués 15 et 40 minutes après arrêt de l'inhalation à 0,25 % ; 10 et 60 minutes après arrêt de l'administration du produit à 0,5 %.

Noter que l'on récupère un éveil quasi identique au témoin, 40 minutes après l'arrêt d'une anesthésie à 0,25 % ; la récupération est à peu près normale 60 minutes après arrêt d'une anesthésie à 0,5 %.

Pour 0,25 % : 15 minutes après arrêt pour 1,5 V pas de modifications au niveau du néo-cortex ; ébauche de réaction d'éveil hippocampique.

— pour 2,3 V on a un éveil cortical et hippocampique qui cesse avec la fin de la stimulation.

40 minutes après arrêt, 1 V ne donne rien.

— 1,5 V et 2 V donnent des réactions voisines de la normale bien que la fréquence de l'activité hippocampique soit plus lente que celle du tracé témoin.

Pour 0,5 % : 10 minutes après, quelle que soit l'intensité de la stimulation, pas d'éveil.

60 minutes après, si pour 1 V on n'obtient pas d'effet, pour 1,5 V et 2 V, la réaction est voisine de la normale.

Vis-à-vis de la réaction d'éveil, comme des autres types d'enregistrements (réponses évoquées ou activités néo-corticales), on s'aperçoit que la période de récupération sous Penthrane est très lente, qu'elle est proportionnelle à la quantité de drogue administrée plutôt que de la concentration utilisée, qu'enfin le néo-cortex représente l'élément dont la récupération est la plus lente.

IV. — ACTION DU PENTHRANE SUR LA REPONSE PAR RECRUTEMENT

Des excitations répétitives de cadence lente (6 à 12 c/s) au niveau de certaines structures thalamiques (nucleus centralis lateralis) font apparaître sur certaines aires corticales des modifications qu'ont décrits pour la première fois Dempsey et Morisson, et qui portent le nom de « réponse par recrutement ».

Cette réponse est constituée par une succession d'ondes évoquées, d'amplitude croissante, jusqu'à un maximum, puis restant stable pour une stimulation donnée.

Sur cette activité stable se superposent des fuseaux qu'il est possible de bloquer par une stimulation réticulée.

Ces fuseaux combinés à la réponse stable, réalisent l'image du « waxing and waning ».

Pour une même stimulation, toutes les aires corticales ne sont pas obligatoirement intéressées par la réponse. Lorsque celle-ci est diffuse, son amplitude n'est pas la même sur le cortex. (Dempsey et Morisson, 1942 ; Moruzzi et Maggoun, 1949 ; Liberson et Akert, 1953 ;

Jasper et coll., 1955 ; Gloor, 1957 ; Fernandez-Guardiola et coll., 1959 ; Naquet et coll., 1960).

Dans l'expérience que nous avons choisie, nous avons utilisé trois intensités de stimulation : 2 V, 2,5 V et 3 V.

POURUNE STIMULATION de 2 V (figure 11), 10 minutes après l'administration du produit à la concentration de 0,5 %, on observe une diminution de l'amplitude de la réponse par recrutement : diminution des composantes stables comme du « waxing and waning » ; les fuseaux sont bloqués.

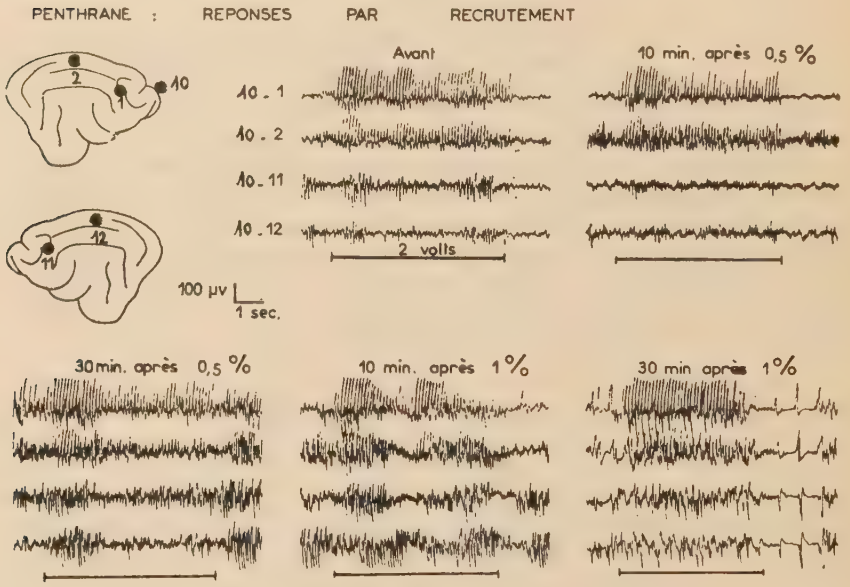

Figure 11

Action du Penthrane sur la réponse par recrutement induite par la stimulation du noyau thalamique intra-laminaire ("nucleus centralis lateralis")

Enregistrement électrographique en bipolaire ; la position des électrodes corticales est indiquée sur les schémas placés en haut et à gauche.

La stimulation est visualisée par un trait plein (2 volts, 8 c/s, durée : 7 secondes).

Les exemples cités, ici, pour une stimulation de 2 volts sont prélevés avant l'anesthésie, 10 et 30 minutes après le début d'une anesthésie à 0,5 %, 10 et 30 minutes après le début d'une anesthésie à 1 %.

Noter, 30 minutes après 0,5 %, la réponse par recrutement n'est pratiquement plus rencontrée que sur un seul canal ; 30 minutes après 1 %, la réponse est limitée, mais paradoxalement la réponse stable semble augmentée.

— 30 minutes après, la réponse par recrutement n'est pratiquement plus rencontrée que sur un seul canal. Elle est donc limitée dans l'espace. Là où elle persiste, sa forme n'est pas modifiée.

— 10 minutes après l'administration de Penthrane à la concentration de 1 %, la réponse stable est diminuée ; le « waxing and waning » semble augmenté. La réponse est très localisée dans une seule région corticale.

— 30 minutes après, la réponse est encore plus limitée. Le « waxing and waning » a disparu. Mais paradoxalement la réponse stable semble augmentée.

POUR UNE STIMULATION de 2,5 V et 3 V (figure 12), dans les premières minutes à 0,5 %, tendance à la diminution d'amplitude de

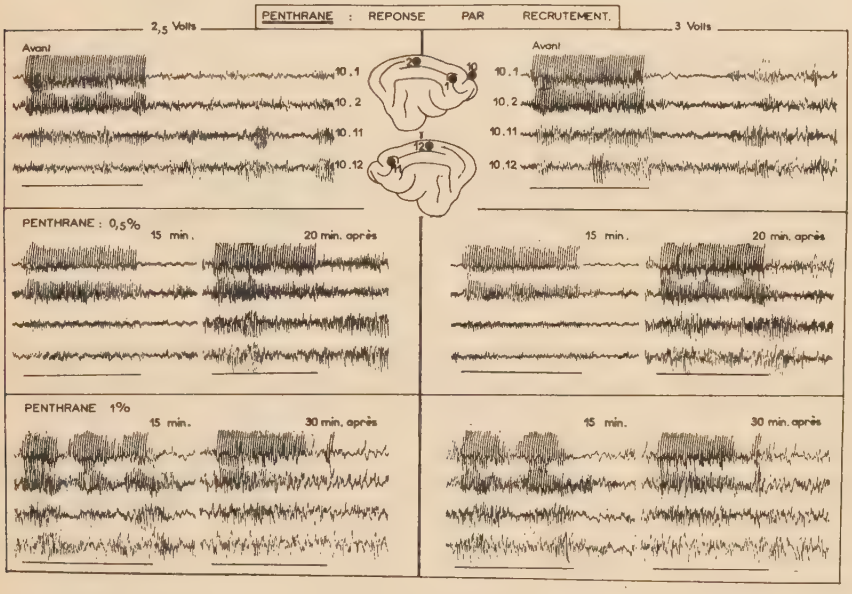

FIGURE 12

Action du Penthrane sur la réponse par recrutement induite par la stimulation du noyau thalamique intra-laminaire ("nucleus centralis lateralis")

Mêmes conditions expérimentales que pour la figure précédente.

Les stimulations utilisées ici sont : 2,5 et 3 volts.

Noter que 20 minutes après 0,5 %, alors que le « waxing and waning » avait disparu dans les premières minutes de l'anesthésie, il réapparaît ici. Il semble cependant que la composante stable soit moins ample.

Pour 1 %, 15 minutes après Penthrane on observe une accentuation du « waxing and waning » et une tendance à la diffusion de la réponse ; 30 minutes après, le « waxing and waning » a disparu, la réponse est très limitée dans l'espace et paraît toujours ample, quoique moins qu'avant l'anesthésie.

la réponse ; tendance à la localisation dans l'espace. Suppression du « waxing and waning ». Les fuseaux que la stimulation pouvaient induire en dehors sont supprimés.

— Entre 20 et 30 minutes, après Penthrane à 0,5 %, le « waxing and waning » réapparaît. Les fuseaux réapparaissent en dehors. Il semble cependant que la composante stable soit moins ample.

— 15 minutes après 1 %, on observe une accentuation du « waxing and waning », ainsi qu'une tendance à la diffusion de la réponse. Ce que l'on obtient ici est à peu près identique à ce que l'on a observé 20 minutes après 0,5 %.

— 30 minutes après 1 %, le « waxing and waning » a disparu. La réponse reste très limitée (région frontale) ; elle paraît toujours ample mais l'est un peu moins qu'avant la stimulation.

EN RESUME : à 0,5 %, 10 minutes après, le Penthrane agit comme une stimulation réticulée.

— 20 minutes après 0,5 % ou 15 minutes après 1 %, le tracé ressemble à un sommeil lent.

A 1 % : 10 minutes après, la réponse est anormale puisqu'elle est localisée et indépendante des fuseaux.

La réponse par recrutement n'est jamais bloquée par le Penthrane.

V. — ACTION DU PENTHRANE SUR LES POST-DECHARGES INDUITES PAR LA STIMULATION REPETITIVE DE L'AMYGDALA

La stimulation électrique du complexe baso-lateralis de l'amygdala à une fréquence de 40 c/s pendant 7 secondes, induit des post-décharges au niveau de l'hippocampe dorsal et du néo-cortex (Gastaut et coll., 1952 ; Naquet, 1953 ; Arana et coll., 1955 ; Floor, 1957).

L'inhalation de Penthrane provoque très rapidement (figure 13) une modification de la forme et de la durée de la post-décharge hippocampique.

Comme le montre la figure, la post-décharge est beaucoup plus courte et moins rapide. La propagation néo-corticale est totalement bloquée. La récupération se fait mieux au niveau de l'hippocampe qu'au niveau du néo-cortex.

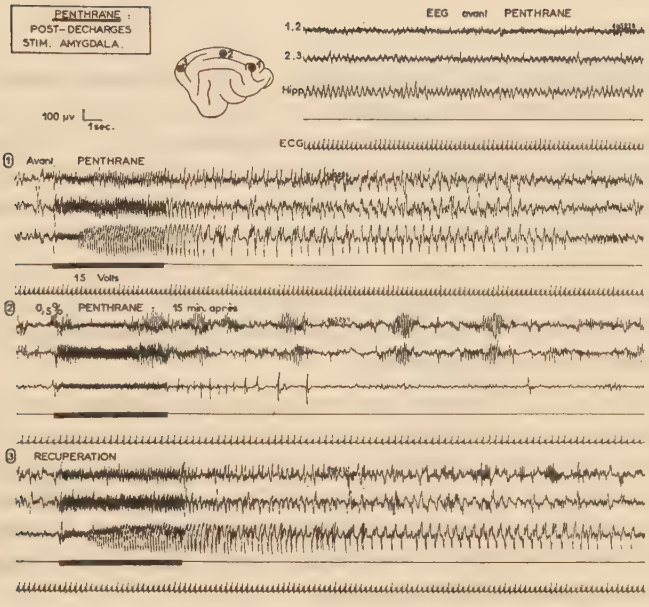

FIGURE 13

Action du Penthrane sur les post-décharges induites par stimulation du noyau amygdalien ("pars baso lateralis")

Enregistrement électrographique en bipolaire du néo-cortex (1-2, 2-3) et de l'hippocampe dorsal (Hipp). La stimulation est visualisée en trait plein (15 volts ; 50 c/s ; durée : 7 secondes).

L'exemple situé en haut de la figure correspond au tracé de repos avant l'anesthésie.

L'exemple suivant correspond au tracé recueilli immédiatement après la stimulation amygdalienne également avant l'anesthésie.

Le troisième exemple présenté a été prélevé 15 minutes après le début d'une anesthésie à 0,5 %.

Le dernier tracé est celui obtenu après arrêt de l'administration du Penthrane.

Noter la disparition de la post-décharge corticale ; au niveau de l'hippocampe elle est beaucoup plus courte et moins rapide.

Remarquer que la récupération se fait mieux au niveau de l'hippocampe qu'au niveau du néo-cortex.

VI. — ACTION DU PENTHRANE SUR LE SEUIL CARDIAZOLIQUE

La recherche du seuil cardiazolique, seuil nécessaire pour obtenir une crise grand mal chez l'animal éveillé, a été faite sur un chat de 3 kilos par voie intramusculaire. L'injection de 0,5 ml toutes les 30 secondes d'une solution de cardiazol à 5 % a permis d'obtenir une crise typique avec 4 ml de cette solution. Ce chat ainsi testé est mis au repos pendant une semaine environ. Au cours d'une deuxième expérience, l'animal est placé sous Penthrane (dans le cas particulier à 0,5 % pendant 30 minutes, après avoir été préparé comme il a été indiqué plus haut : dénudé, trachéotomisé, placé sous pompe à respiration artificielle).

Au bout de la 30e minute environ, alors que l'animal est toujours sous Penthrane, on lui injecte par voie veineuse la même solution de cardiazol que précédemment : 0,25 ml toutes les 30 secondes. On a injecté ainsi 10 cc de cardiazol. On a arrêté l'inhalation de Penthrane au bout d'une heure d'expérience, laissant l'animal récupérer. Ce n'est que plus d'une heure après l'arrêt de l'anesthésie, qu'une crise grand mal est apparue.

L'action du Penthrane sur le seuil cardiazolique est donc spectaculaire et durable.

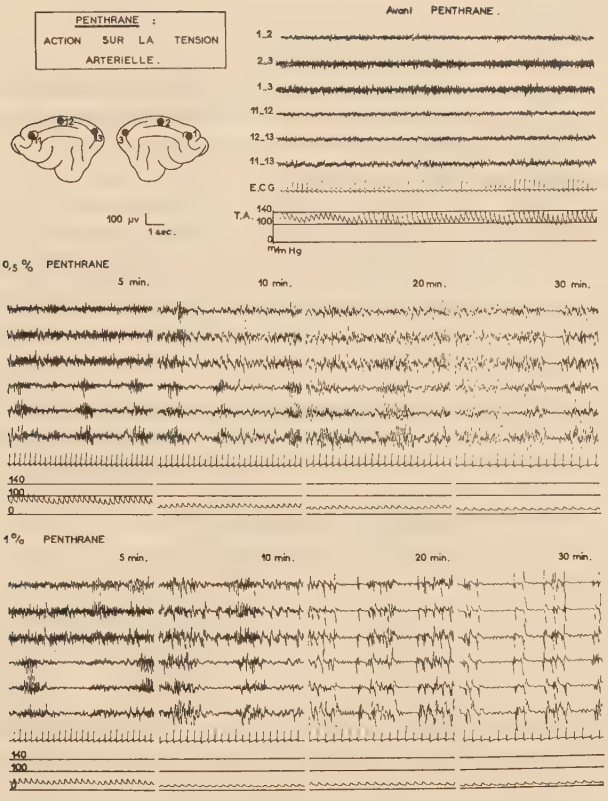

FIGURE 14

Contrôle expérimental des modifications de la tension artérielle pendant une anesthésie au Penthrane

Enregistrement simultané des variations de l'activité électro-encéphalographique et des modifications de la pression artérielle chez un chat immobilisé par l'injection intraveineuse de flaxédil à la dose de 1 mg/kg.

En haut et à droite, exemple prélevé avant l'anesthésie ; au centre, résultats après le début d'une anesthésie à 0,5 % ; en bas, exemples prélevés successivement 5, 10, 20 et 30 minutes après le début d'une inhalation à 1 %.

Noter la chute de la tension artérielle.

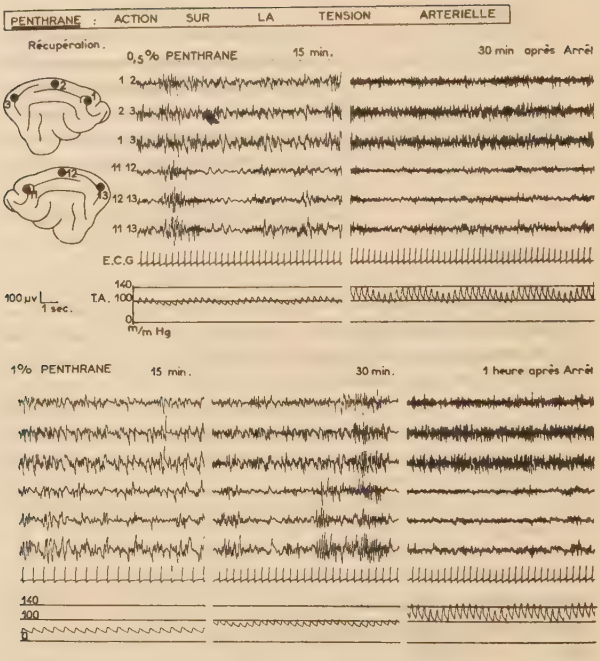

FIGURE 15

Contrôle expérimental de l'action du Penthrane sur la tension artérielle
Etude de la récupération

Nous avons prélevé des exemples : 15 et 30 minutes après l'arrêt d'une anesthésie à 0,5 % ; 15, 30, 60 minutes après l'arrêt d'une anesthésie à 1 %.

Noter que, dès la 15e minute après l'arrêt d'une anesthésie à 0,5 %, la tension est remontée à 10 mm de hg, alors que le tracé cortical est encore lent. 30 minutes après arrêt, la tension est identique à la tension de départ. Après une anesthésie à 1 %, le retour aux conditions initiales demande un temps deux fois plus long.

DISCUSSION

L'activité électrographique spontanée ou provoquée du chat en préparation aiguë, curarisé et sous respiration artificielle mécanique, subit au cours de l'inhalation de Penthrane, des modifications importantes, progressives à la fois dans le temps et en concentration.

Les résultats expérimentaux que nous avons enregistrés et qui sont exposés en détail au chapitre précédent, peuvent se résumer en quelques constatations essentielles.

I. — ACTION DU PENTHRANE SUR LES ACTIVITES SPONTANEES

a) Au niveau du néo-cortex, le tracé E.E.G. peut être divisé en six stades successifs. Il est difficile de situer exactement le tracé correspondant à l'anesthésie dite chirurgicale ; il nous semble que celui-ci se situe entre les stades IV et V. Pour une concentration de 0,5 % on observe, après 20 minutes d'inhalation, un ralentissement des rythmes et l'apparition de quelques fuseaux brefs, le ralentissement étant beaucoup plus net après 30 minutes. Avec 0,75 %, la disparition des fréquences rapides survient au bout de 10 minutes, avec des fuseaux à 10 c/s, sur un rythme de fond ralenti. Avec 1 %, la modification du rythme de fond intervient dès la 5e minute ; les fréquences sont rapides et peu amples, se groupant en bouffées ; au bout de 10 minutes les fuseaux d'abord rapides, voient leur fréquence diminuer, en même temps que l'activité du rythme de fond se ralentit. Une concentration de 2 %, après avoir déclenché rapidement les modifications précédentes aboutit dès la 10e minute, à un aspect paroxystique : périodes de dépression avec superposition de quelques pointes, puis bouffées fusiformes à caractère périodique ; à un stade plus profond, on retrouve des ondes lentes de grande amplitude et des phases de « *burst-supression* ». Il est à remarquer que l'établissement du stade anesthésique est long à se réaliser, et que la récupération présente une durée exactement équivalente. On sait qu'il faut une concentration de 7,2 mg/100 ml de Méthoxyflurane

dans le sang artériel pour obtenir le stade d'anesthésie légère. Les conditions physiques restant identiques au cours de l'expérience, il est normal que l'élimination dure un temps équivalent à l'imprégnation (Duncan et coll., 1965).

b) L'activité spontanée de la réticulée mésencéphalique suit les mêmes modifications que l'activité néo-corticale, et exige les mêmes délais à la fois dans l'approfondissement de l'anesthésie et dans la récupération.

c) Au niveau de l'hippocampe dorsal, à la concentration de 1 %, on obtient un ralentissement de la fréquence, puis des fuseaux synchrones, des fuseaux corticaux. Cette synchronisation persiste pour les tracés correspondant aux stades V et VI, où le caractère paroxystique s'accentue, et dans lequel les pauses sont exactement superposables à celles enregistrées au niveau du néo-cortex. Ici encore l'évolution est strictement superposable à celle du corticogramme.

II. — ACTION DU PENTHRANE SUR LES REPONSES EVOQUEES LE LONG DES VOIES SPECIFIQUES

Pour des concentrations utilisées en clinique cette action se manifeste dès le protoneurone, se traduisant par un allongement de la latence et une augmentation de la durée totale du potentiel évoqué. Par rapport aux modifications enregistrées par exemple sous Fluothane, cette action semble moins importante vis-à-vis de l'amplitude aussi bien de l'onde positive que de l'onde négative.

III. — ACTION DU PENTHRANE SUR LES REPONSES EVOQUEES LE LONG DES VOIES NON SPECIFIQUES

Comme pour la majorité des agents anesthésiques, l'action sur les voies non spécifiques est beaucoup plus caractéristique qu'au niveau de la voie directe.

On obtient un amortissement de la réponse réticulaire à la stimulation sciatique, après 15 minutes d'inhalation à 0,5 %. Il faut cependant un seuil d'anesthésie suffisamment profond (au niveau de l'E.E.G. ondes lentes et pointes, en bouffées paroxystiques) pour diminuer la réponse de façon sensible.

Par contre, la transmission d'une stimulation de la formation réticulée bulbaire enregistrée au niveau de la réticulée mésencéphalique est plus rapidement amortie et dans la 15e minute, on ne retrouve pratiquement plus de potentiel évoqué.

L'exploration du système limbique a été réalisée par l'enregistrement de potentiels évoqués au niveau de l'hippocampe dorsal après stimulation de l'amygdala. Paradoxalement cette transmission entre les éléments de l'archi-cortex est nettement favorisée sous l'action du Méthoxyflurane ; en effet, si la latence et l'enveloppe générale du potentiel sont allongés, l'amplitude est augmentée de plus de 100 % après 20 minutes d'inhalation de Penthrane à 1 % ; comme cette concentration correspond à la quantité de Penthrane circulant nécessaire à l'obtention de l'anesthésie générale, ce que confirme d'ailleurs l'enregistrement simultané du tracé E.E.G., il est aisé de conclure que pendant le stade chirurgical de l'anesthésie la liaison amygdalo-hippocampique est favorisée. Cette facilitation est unique, d'une part, parmi les relations entre elles des différentes formations diencéphaliques, d'autre part, en comparaison avec les autres anesthésiques généraux.

IV. — ACTION DU PENTHRANE SUR LA REACTION D'EVEIL

L'interprétation des résultats obtenus lors de l'enregistrement de la « réaction d'éveil » par stimulation de la formation réticulée mésencéphalique, confirme tout d'abord la notion de seuil d'anesthésie correcte (il faut 20 minutes d'inhalation à une concentration de 0,5 %, pour abolir totalement la « réaction d'éveil » ; à ce stade, comme nous l'avons vu, le tracé E.E.G. est celui du sommeil profond). D'autre part, le fait que l'éveil hippocampique se manifeste plus précocement que l'éveil cortical, semble rejoindre les autres résultats expérimentaux qui mettent en évidence une action plus importante et plus durable au niveau du néo-cortex, qu'à celui des formations du diencéphale. En outre, le retard nécessaire à l'obtention de la « réaction d'éveil » après la stimulation, qu'on enregistre régulièrement sous anesthésie au Fluothane, n'intervient absolument pas sous Penthrane ; c'est un véritable tout ou rien quel que soit le niveau de l'enregistrement.

En conclusion, si le Penthrane à concentration élevée arrive à abolir la réaction d'éveil par stimulation réticulée, il ne semble pas avoir la même capacité d'amortissement vis-à-vis de la stimulation, que d'autres agents.

V. — ACTION DU PENTHRANE SUR LA REPONSE PAR RECRUTEMENT

Les voies associatives thalamo-corticales ont été explorées grâce à la réponse par recrutement de Dempsey et Morison. L'interprétation des modifications que traduisent les enregistrements est toujours difficile ; en effet, si l'on peut penser que la facilitation du « waxing and waning » correspond à un pouvoir hypnogène de la part de l'agent utilisé, il est certain que l'on doit interpréter une suppression de la réponse par recrutement comme une véritable section des voies thalamo-corticales ; étant donné que la réponse par recrutement n'est jamais bloquée complètement par le Penthrane, on peut en déduire qu'il ne sectionne pas les voies thalamo-corticales ; en outre, il n'est jamais à l'origine d'une véritable facilitation du « waxing and waning », ce qui est caractéristique de l'absence de pouvoir hypnogène, si par contre la capacité narcotique est certaine.

VI. — ACTION DU PENTHRANE SUR LES POST-DECHARGES ET LE SEUIL CARDIAZOLIQUE

Les enregistrements néo-corticaux et hippocampiques pratiqués de façon à mettre en évidence les post-décharges, traduisent encore ici un blocage total du cortex, et un isolement moins complet de l'hippocampe. Ces résultats confirment l'action élective du Penthrane vis-à-vis du cortex.

Le pouvoir anticonvulsivant est évalué à travers les modifications du seuil cardiazolique. L'élévation considérable de ce seuil traduit l'efficacité du Penthrane dans ce domaine ; la durée de l'action du produit est caractéristique, la crise convulsive ne faisant son apparition qu'une heure après l'arrêt de l'anesthésie.

Ces différents résultats, obtenus dans nos conditions expérimentales étant résumés, il nous a semblé intéressant de les comparer aux travaux concernant l'étude neurophysiologique du Penthrane et publiés dans la littérature par d'autres auteurs.

Dans le domaine de l'étude E.E.G., nous avons comparé nos résultats obtenus sur le chat avec ceux que nous avons obtenus sur le singe puis avec les travaux d'autres auteurs, aussi bien chez l'animal que chez l'homme.

Le singe semble beaucoup plus sensible au Penthrane que le chat et les tracés des types IV et V sont obtenus plus rapidement : dans le cas particulier 10 minutes après 0,5 %. La récupération par contre

ne suit pas la même évolution, et demeure presque aussi longue que chez le chat pour un même seuil d'anesthésie. On ne peut conclure de cette comparaison s'il s'agit de variations dans le « transport » de l'agent anesthésique ou dans la sensibilité du système nerveux central vis-à-vis du produit.

Artusio et coll., évaluant la profondeur du sommeil en fonction de l'E.E.G., signalent pendant le stade chirurgical de l'anesthésie, une activité lente de haut voltage, identique, disent-ils, à celle caractéristique de l'éther si ce n'est le passage brutal de l'activité rapide à l'activité lente. Il se dégage là aussi la notion de quantité de produit nécessaire à la narcose.

Lewis et coll., après avoir comparé l'E.E.G. sous Penthrane à celui obtenu après Halothane, décrivent des activités rapides de bas voltage au début de l'anesthésie, tracé que nous avons quelques fois retrouvé chez le chat, beaucoup moins souvent d'ailleurs avec le Penthrane qu'avec d'autres agents par inhalation (ce type d'activité pour certains d'entre nous, relève d'une sensibilité élective du rhinencéphale olfactif à ce type d'anesthésiques généraux) ; les mêmes auteurs pour une anesthésie plus profonde signalent des activités lentes jusqu'à 1 c/s, et de haut voltage. Seuls Knox et coll. parlent de « burst-suppression » ; Lewis affirme que l'apparition de silences électriques intervient seulement au cours d'hypotensions sévères ; il est à remarquer que chaque fois que nous avons enregistré la tension artérielle pendant l'anesthésie au Penthrane, la chute tensionnelle était extrêmement importante au moment de l'apparition des « *burst-suppression* » ; ces considérations seraient sans importance si, comme le soulignent Lewis et coll., il n'était très difficile d'établir une corrélation entre E.E.G. et les signes cliniques.

Tous les auteurs ont constaté comme nous-mêmes que le tracé de sommeil persistait très longtemps après l'arrêt de l'anesthésie, alors même que les réactions douloureuses, les réflexes laryngés et oculaires étaient présents.

Ces précisions contribuent à renforcer notre opinion vis-à-vis du pouvoir essentiellement narcotique du Penthrane.

Seuls Brassard et coll. étudient les modifications du tracé E.E.G. chez le chien ; l'évolution est identique à celle que nous avons décrite plus haut, atteignant pour les stades profonds les phases de « *burst-suppression* », les silences pouvant atteindre 5 secondes.

Comme l'expérimentation animale n'a été entreprise que par de très rares auteurs, il nous est très difficile de comparer nos résultats expérimentaux avec d'autres travaux ; cependant Domino et coll. ont eu le mérite d'étudier les réponses évoquées visuelles chez l'homme. Les réponses évoquées au niveau du cortex par une stimulation

lumineuse, accusent une augmentation de latence sans dépression notable de l'amplitude, identique à celle que nous avons enregistrée chez le chat.

Puisque nous ne pouvons discuter nos travaux en fonction d'autres interprétations, nous devons nous contenter d'interpréter nos propres résultats.

La classification en stades de l'évolution du tracé E.E.G. n'a jamais permis de situer celui correspondant à la véritable anesthésie chirurgicale ; tout au plus peut-on dire que les phénomènes de narcose interviennent assez brutalement. Avec les critères neurophysiologiques classiques, le Penthrane se présente comme moins « original » que le Fluothane, en ce sens qu'il faut attendre une véritable activité de sommeil pour obtenir l'anesthésie. Comme le Penthrane se manifeste au niveau des formations mésencéphaliques et diencéphaliques par des actions non superposables vis-à-vis des différentes voies associatives, il est difficile de lui accorder un véritable pouvoir neuroplégique, encore que son action vis-à-vis des régulations neuro-végétatives soit loin d'être négligeable, comme le traduit son pouvoir hypotenseur.

Peut-être ces résultats en apparence contradictoires pourront faire évoluer nos connaissances vis-à-vis des systèmes associatifs, capables d'entraîner ce que nous avons coutume d'appeler « l'analgésie ». Les anesthésistes accordent volontiers au Penthrane ce pouvoir analgésique, en particulier au cours de la période postopératoire ; cette durée prolongée de l'action du produit n'est pas pour nous surprendre, mais ce qui nous frappe le plus c'est que pendant cette période de récupération, ce sont les formations corticales qui sont le plus longuement déprimées.

Plus facilement que le Fluothane, le Penthrane peut être rangé au point de vue neurophysiologique dans la catégorie des anesthésiques généraux. Puissant, assez maniable, son action sur l'ensemble des formations encéphaliques est lentement mais complètement réversible.

CONCLUSIONS

Dans le prolongement des travaux de nos prédécesseurs, dans le laboratoire de Neurophysiologie Appliquée du C.N.R.S. à Marseille, et en particulier de PLAS et de RENN, nous nous sommes consacrés à l'étude d'un anesthésique volatil halogène : le Méthoxyflurane ou Penthrane.

Comme le précise M. BRAZIER, l'exploration des mécanismes d'anesthésie d'un agent, doit, outre les modifications de l'activité corticale, envisager les effets au niveau des trois grands systèmes du cerveau : la voie sensorielle spécifique, les systèmes afférents non spécifiques et le système limbique.

C'est pourquoi dans ce travail, on peut retrouver successivement une série d'expériences qui permettent d'explorer ces grandes fonctions.

Nous avons utilisé une trentaine de chats, en préparation aiguë, non anesthésiés, mais immobilisés par l'injection intraveineuse d'un curarisant.

Après une brève introduction, où nous rappelons l'intérêt de la recherche neurophysiologique dans notre spécialité, nous exposons dans un premier chapitre les techniques utilisées.

Dans un second chapitre, nous analysons les résultats expérimentaux que nous avons obtenus ; nous voudrions les rappeler :

— Du point de vue électographique, bien que l'on puisse distinguer six degrés au cours du déroulement de l'anesthésie au Penthrane, schématiquement on peut caractériser les modifications de la façon suivante :

- dans les premiers stades il persiste une activité rapide, véritable synchronisation rapide ;
- dans les stades ultérieurs, l'activité devient lente et paroxystique ;
- de plus, si on compare le stade chirurgical de l'anesthésie avec celui obtenu sous Fluothane, les activités E.E.G. sont beaucoup plus lentes et plus amples avec le Penthrane.

— Au niveau du rhinencéphale les modifications sont du même type au stade chirurgical, rythmes lents et paroxystiques).

La lenteur des modifications observées, aussi bien dans leur installation que dans leur retour à l'état initial de veille, s'explique par des caractéristiques physiques telles que tension de vapeur saturante, coefficient de solubilité, gradient de concentration.

— La stimulation de la formation réticulée mésencéphalique bloque l'activité induite par le Penthrane, mais dans les premiers stades seulement. Au stade chirurgical, cette stimulation n'entraîne pratiquement plus de « réaction d'éveil » cortical.

— En ce qui concerne l'étude des relations thalamo-corticales, le Penthrane ne bloque pas la réponse par recrutement, même aux stades les plus profonds de l'anesthésie.

— L'action du Penthrane sur les activités évoquées au niveau de la voie spécifique primaire, essentiellement visuelle, accuse des modifications certaines, mais peu importantes, à l'inverse de celles enregistrées au niveau des voies afférentes non spécifiques, qui sont fortement déprimées, quoique moins précocement qu'avec d'autres agents.

— Enfin, l'étude des postdécharges et du seuil cardiazolique nous a renseigné sur l'action anticonvulsivante de ce produit ; cette action est très importante et durable.

Dans un dernier chapitre, après avoir rappelé schématiquement l'ensemble de nos résultats expérimentaux, nous les avons discutés avec ceux d'autres auteurs.

Chez l'animal peu d'études neurophysiologiques d'ensemble ont été faites ; cependant, les résultats partiels obtenus par différents chercheurs concordent généralement avec les nôtres.

Nous n'avons pas retrouvé dans la littérature une étude de l'action du produit vis-à-vis de la transmission au niveau du système limbique ; le résultat paradoxal que nous avons décrit, reste un des éléments à confirmer, à approfondir, et à interpréter, qui n'est pas le moins intéressant dans l'étude de cet anesthésique volatil ; une comparaison avec les modifications des relations thalamo-corticales, s'impose.

De toute façon, les réponses obtenues au niveau du système par recrutement, comme au niveau du système limpique, le différencie du Fluothane ; ces résultats sont une indication à la poursuite de leur étude comparative, et peut-être que la différenciation de ces types de réponses pourra permettre une classification des produits halogénés.

Cependant, ce qui reste l'originalité essentielle du Penthrane, est probablement l'activité analgésique relevée par de nombreux utilisateurs, même à de très faibles concentrations, aussi bien à la période d'induction qu'au moment du réveil.

Malheureusement, notre type d'étude expérimentale ne nous permet pas d'évaluer le potentiel analgésique central d'un médicament ; si de nombreux chercheurs se sont attachés à cette exploration, à notre connaissance aucun n'a pu établir un protocole expérimental valable.

En résumé, l'ensemble des résultats que nous avons obtenus nous font apparaître le Penthrane comme un anesthésique dont les effets, lents à se manifester aussi bien qu'à disparaître, rejoignent ceux observés avec le Fluothane ; il semble cependant moins « neuroplégique » que ce dernier, les réactions au niveau des structures mésencéphaliques n'étant pas déprimées de façon univoque.

Quant à nous, l'intérêt de ce travail réside essentiellement dans la formation et la discipline expérimentale que nous avons eu l'occasion d'acquérir, au cours de sa réalisation, et nous sommes persuadés que cette « formation » nous restera éminemment profitable.

Lu et approuvé,
Le Président de Thèse,
Signé : G. MORIN.

Vu et approuvé,
Le Doyen,
Signé : G. MORIN.

Vu et permis d'imprimer :
Aix, le 15 Janvier 1967
Le Recteur,
Signé : P. GUILLON.

BIBLIOGRAPHIE

ADRIAN E.D. et MATTHEWS R. — The action of light on the eye. Part 1, The discharge of impulse in the optic nerve and its relation to electric changes in the retina. *J. Physiol.*, London, 1927, *63*, 378-414.

ADRIAN E.D. et MATTHEWS R. — The interpretation of potential wawes in the cortex. *J. Physiol.*, London, 1934, *81*, 440-471.

ANDERSEN N., ANDERSEN E.W. (1961). — Methoxyflurane. A new volatil anesthetic agent. *Acta Anesth. Scand.*, 5, 179.

ARANA-INIGUEZ R., REIS J.D., NAQUET R. et MAGOUN H.W. — Propagation of amygdaloid seizure. *Acta Neurol. Latino-Amer.*, 1955, *1*, 109-121.

ARDUINI A. et ARDUINI M.G. — Effect of drugs and metabolic alterations on brain stem arousal mechanism. *J. Pharmacol. exper. Therap.*, 1954, *110*, 76-85.

ARTUSIO J.F., VAN POSNAK A.V., HUNT R.E., TIERS F.M. et ALEXANDER M. (1960). — Evaluation of methoxyflurane in Man. *Anesthesiology*, 21, 512.

ARTUSIO J.F. (1962). — Clinical Anesthesia. Halogenated Anesthetics, Philadelphia, F.A. Davis Company.

BIMAR J. — Approche neurophysiologique des mécanismes d'action de certains agents utilisés en anesthésie. *Ann. Anesth. Franç.*, VII, 2, avril, mai, juin 1966, 379-452.

BRADLEY P.B. — The central action of certain drugs in relation to the reticular formation of brain. In *Reticular formation of the brain*, Henry ford Hops. Symp., 1954, 123-150.

BRADLEY P.B. et NICOLSON A.N. — The effects of drugs on the electrical activity of the hippocampus. In *Physiologie de l'hippocampe*, colloques internationaux du C.N.R.S., 1962, 445-462.

BRASSARD R., CLAYTWN A., JOHNSON, BUCKLEY J.J. et MATTHEWS J.H. (1963. — Methoxyflurane effects upon cardiac contractility, rhythmicity and blood pressure in dogs. *Canadian Anaesthetits Society J.*, 264-275.

BRAZIER M.A.D. — The action of anesthetics on the nervous system. In : *Brain mechanisms and consciousness*, Blackwell, Oxford, 1954, 163-198.

BRAZIER M.A.D. — Role of limbic system in maintenance of consciousness. *Anesth. Analg.*, Cleveland, 1963, *42*, n° 6, 748-751.

BREMER F. — Cerveau « isolé » et physiologie du sommeil. *C.R. Soc. Biol.*, 1935, *118*, 1235-1242.

BREMER F. — Action de différents narcotiques sur les activités électriques spontanées et réflexes du cortex cérébral. *C.R. Soc. Biol.*, 1936, *121*, 861-866.

BREMER F. — Activité électrique du cortex cérébral dans les états de sommeil et de veille chez le chat. *C.R. Soc. Biol.*, 1936, 464-467.

BREMER F. — Différence d'action de la narcose étherique et du sommeil barbiturique sur les réactions sensorielles acoustiques du cortex cérébral. Signification de cette différence en ce qui concerne le mécanisme du sommeil. *C.R. Soc. Biol.*, 1937, *124*, 848-853.

BREMER F. — Analyse oscillographique des réponses sensorielles des écorces corticales et cérébelleuses. *Rev. Neurol.*, 1952, *87*, 65-92.

BREMER F. — Le potentiel évoqué de l'aire visuelle corticale. In : *The visual system : neurophysiology and psychophysics.* Kornhuber Ebit., Freiburg/Br., Symp. Freiburg, 1960, 335-350.

CAMPBELL M.W., HVOLBOLL A.P. et BRECHNER V.L. (1962). — Penthrane. A clinical evaluation in 50 cases. *Anesth. et Analg.*, 41, 134.

DEMPSEY E.W. et MORISON R.S. — The production of rhythmically recurrent corticol potentials after localised thalamic stimulation. *J. of Physiol.*, 1942, 135, 293-300.

DENAVIT M. — Action différentielle de quelques anesthésiques sur les réponses de structures alimentées par les voies spécifiques ou associatives. *Anesth., Analg., Réanimation*, 1963, 10, n° 4, 749-809.

DOMINO E.F. et UEKI S. — Differential effects of general anesthetics on spontaneous electrical activity of neocortical and rhinencephalic brain system of the dog. *J. Pharmacol. exper. Therap.*, 1959, *127*, 288-304.

DOMINO E.F., CORSSEN G. et SWEET R.B. (1963). — Effects of various general anesthetics on the visually evoked response in man. *Anesth. et Analg.*, 735-747.

DOMINO E.F. *et* CORSSEN G. — Visually evoked response in anesthetized man with and without induced skeletal muscle paralysis. *An. of New York Acad. of Sci.*, 1964, 112, 1, 226-237.

EINTHOVEW W. et JOLLY W.A. — The form and magnitude of electrical response of eye to stimulation by light at various intensities. *Quart. J. Exper. Physiol.*, London, 1908, 1, 373-416.

FERNANDEZ-GUARDIOLA A., FISCHER-WILLIAMS M. et NAQUET R. — Variations de la reponse par recrutement au cours de différents stades de l'anoxie cérébrale. *C.R. Soc. Biol.*, 1959, 153, 812-816.

GAIN E.A. et PALETZ S.G. (1957). — An attempt to correlate the clinical signs of Fluothane anesthesia with the electroencephalographic levels. *Canad. Anaesth. Soc. J.*, 4, 289.

GASTAUT H., VIGOUROUX R., CORRIOL J. et BARBIER M. — Effets de la stimulation électrique (par électrodes à demeure) du complexe amygdalien chez le chat non arcotisé. *J. Physol.*, Paris, 1951, *43*, 740-746.

GASTAUT H., GASTAUT Y., ROGER A., CORRIOL J. et NAQUET R. — Etude électrographique du cycle d'excitabilité cortical. *E.E.G. Clin. Neurophysiol.*, 1951, *3*, 401-428.

GASTAUT H., NAQUET R. et ROGER A. — Etude des post-décharges électriques provoquées par stimulation du complexe nucléaire amygdalien chez le rat. *Rev. Neurol.*, 1952, *87*, 224-231.

GASTAUT H. — Apport de l'électroencéphalographie à l'étude des médicaments du système nerveux cérébro-spinal. In : *Les médicaments du système nerveux cérébro-spinal*, Mercier F. Masson, édit., 1959, 1, 1-25.

GIVEN J.B., LITTLE D.M. *et* TOVELL R.M. — Heart sounds during Fluothane anaesthesia. *Canad. Anaesth. Soc. J.*, 1957, *4*, n° 3, 282-289.

GLOOR P. — The pattern of conduction of amygdaloid seizure discharge. *A.M.A., Arch. Neurol. Psychiat.*, 1957, 77, 247-258.

GORDON E. et WIDEN L. — General anesthesia with Halothane for surgical interventions and EEG in cases of focal epilepsy. *Acta Anaesth. Scand.*, 1963, *6*, 13-28.

GRANIT R. — Components of retinal action potential in mammals and their relation to discharge in optic nerve. *Amer. J. of Physiol.*, 1932, 77, 207-239.

GRANIT R. — Neural activity in the retina. In *Handbook of physiology Amer. Physiol. Soc.*, Washington D.C., 1959, Section 1, *Neurophysiology* 24, 693-712.

GREEN J.D. et ARDUINI A. — Rhinencephalic responses and their propagation. Abstract, *XIX^e Internat. Physiol. Congress*, 1953, 77, 207-239.

HEINBECKER P. et BARTLEY H. — Action of ether and nembutal on the nervous system. *J. of Physiol.*, 1940, *3*, 219-236.

HIRSCH J.F., PERTUISSET B., CALVET J., BUISSON-FERREY J., FISCHGOLD H. et SCHERRES J. — Réponses électrocorticales obtenues chez l'homme par stimulations somesthésiques et visuelles. *E.E.G. Clin. Neurophysiol.*, 1961, *15*, 411-423.

JASPER H.H. et AJMONE-MARSAN C. — Stereotaxic atlas of the diencephalon of cat National Research Council of Canada, Ottawa, 1955, 71 p.

JASPER H.H., NAQUET R. et KING E.E. — Thalamocortical recruiting responses in sensory receiving areas in the cat. *E.E.G. Clin. Neurophysiol.*, 1955, 7, 99-114. X X

KILLAM E.K. et KILLAM K.F. — The influence of drugs on central afferent pathways. In *Brain mechanisms and drug action*, Springfield, Ill., 1956, 71-98. X

KING E.E., NAQUET R. et MAGOUN H.W. — Alterations in somatic afferent transmission through the thalamus by central mechanisms and barbiturates. *J. Pharmacol. expér. Therap.*, 1957, *119*, 48-63.

LEWIS A.A. et SMITH R.M. (1965). — The use of Methoxyflurane in children. *Anesth. and Analg.*, Current Researches, 44, n° 3, 347-354.

LIBERSON W.T. et AKERT K. — Observations on electrical activity of the hippocampus, thalamus, striatum and cortex under resting conditions and during experimental seizure states in guinea pig. *E.E.G. Clin. Neurophysiol.*, 1953, *5*, 320.

LISSAK K. et ENDROCZI E. — Some aspects of the effects of hippocampal stimulation on the endocrin system. In *Physiologie de l'hippocampe*, colloques internationaux du C.N.R.S., 1962, 463-473.

MORIN G., GASTAUT H. et NAQUET R. — Le cycle d'excitabilité des systèmes afférents corticaux chez le chat. *Rev. Neurol.*, 1951, *84*, 605.

MORISSON R.S. et DEMPSEY E.W. — A study of thalamo-cortical relations. *Amer. J. of Physiol.*, 1942, *135*, 281-292.

MORUZZI G. et MAGOUN H.W. — Brain stem reticular formation and activation of EEG. - *E.E.G. Clin. Neurophysiol.* 1949, *1*, 455-473.

NAQUET R. — Sur les fonctions du rhinencéphale d'après les résultats de sa stimulation chez le chat. Thèse de Doctorat en Médecine, Marseille, 1953 (dactyl.).

NAQUET R. — Effects of stimulation of rhinencephalon in the waking cat. *E.E.G. Clin. Neurophysiol.* 1954, *6*, 711-712.

NAQUET R., DROSSOPOULO G. et SALAMON G. — Etude expérimentale des effets de certains convulsivants ; leurs relations avec l'excitabilité du système réticulaire. *Rev. Neurol.*, 1956, *95*, 484-490.

NAQUET R., LANOIR J. et RHODES J. — A propos du « waxing and waning » de la réponse par recrutement. *C.R. Soc. Biol.*, 1960, *154*, 2351-54.

PLAS R. et NAQUET R. — Etude neurophysiologique du psychosédatif Ro. 4.0403. *C.R. Soc. Biol.*, 1959, *153*, 1411-1415.

PLAS R. — Contribution à l'étude d'une technique de discrimination neurophysiologique des drogues neuroleptiques et thymoleptiques. Thèse de Doctorat de Troisième Cycle de Neurophysiologie, Marseille 1961, 54 p. (dactyl.).

PLAS R. et NAQUET R. — Contribution à l'étude neurophysiologique de l'iproniazide. *C.R. Soc. Biol.* 1961, *155*, 547-550.

RENN C. (1965). — Etude neurophysiologique du 2 bromo-2 chloro-1-1-1. trifluoéthane (Fluothane) : Nouvelles données expérimentales. Thèse de Docteur en Médecine, Marseille, 62 p.

ROUX J.E. (1963). — Le Méthoxyflurane. Thèse de Docteur en Médecine, Paris.

SCHNEIDER J. et BAUMGARTNER. — Le sommeil au Viadril (Hemisuccinate de 21 hydroxypregnandione) et son image électroencéphalographique. *Anesth. Analg.*, Paris, 1965, *13*, 258-268.

SCHNEIDER J., WORINGER E. et BROGLY G. — L'anesthésie au protoxyde d'azote et son image EEG. Vers un contrôle automatique de l'anesthésie. *Rev. Neurol.*, 1950, *83*, 576-583.

SCHNEIDER J., WORINGER E., BROGLY G. et GLOOR P. — Etude des variations de l'activité électrique du cortex cérébral et de certaines formations sous-corticales chez 37 chats soumis à l'influence des anesthésiques généraux usuels. Le rôle des systèmes d'intégration et de projection diffuse dans le mécanisme de l'anesthésie générale. *Rev. Neurol.*, 1951, *85*, 178-188.

SCHNEIDER J., WORINGER E., THOMALSKE G. et BRUGLY G. — Bases électrophysiologiques des mécanismes d'action du pentothal chez le chat. *Rev. Neurol.*, 1952, *87*, 433-451.

SCHNERDER J. — Etude électrographique et électrophysiologique des mécanismes d'action des agents anesthésiques usuels. *Rev. Neurol.*, 1954, *91*, 428-445.

THOMAS D.F., MCKRELL T.N. et CONNER E.H. (1961). — EEG during chloroform anesthesia. *Anesthesiology*, 22, 542.

THURTES et coll. — La pratique de l'anesthésie au Méthoxyflurane. Revue générale à propos de 500 observations. *Anesth. Analg. Réanimation*, XXII, n° 2, avril-mai-juin 1965, 303-342.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate,

Je promets et je jure, au nom de l'Etre Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admise dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueuse et reconnaissante envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes Confrères si j'y manque.